

双脑中心

秋冬刊2022

PAGE 1

解析焦虑导致
不同行为特征的神经机制

PAGE 22

医教研并行引领精神专科发展



双脑中心首席科学家致辞

段树民

19 双脑中心 2022

37 精选成果速览

研究发现

- 01 解析焦虑导致不同行为特征的神经机制
李晓明课题组
- 03 解析强迫进食的神经免疫机制
周煜东课题组
- 05 解析节律神经元正反馈回路调控睡眠深度的神经机制
郭方课题组
- 07 癫痫病与离子跨膜运输
郭江涛课题组
- 09 脑内免疫细胞的非免疫功能
史鹏课题组
- 10 军事创伤性脑损伤—神经病变为本，精神症状为先
胡少华课题组
- 11 一种高分辨 AQP4 磁共振成像技术
白瑞良课题组
- 12 限时进食可以改善夜间过度嗜睡
李浩洪课题组
- 13 葡萄糖代谢关键酶调控脑内免疫细胞功能
高志华课题组
- 14 小脑皮层微环路调控登山运动
李新建课题组
- 15 小血管：大问题？皮层微血管环路成像及调控
— 从小鼠到灵长类模型
奚望课题组
- 17 短时立体脑电图癫痫病灶源定位与疗效预测
江海腾课题组
- 18 灵长类视皮层 V1、V2 区中功能柱尺度下的基础连接框架
Anna Wang Roe 王菁课题组

精神科专家前沿访谈

- 22 医教研并行引领精神专科发展 — 李涛院长专访
- 25 学科交叉聚力助推精神疾病研究 — 胡少华主任专访
- 27 老年精神疾病的挑战与突破 — 陈炜主任专访
- 29 青研对谈
童璐莎、崔一卉、林宏焘、江海腾、白瑞良

对话新 PI

- 34 兴趣是最好的老师，合作是发展的基石
李童超
- 35 直面“情绪调控”挑战，探索多领域交叉
杨雨潇
- 36 不断探索科研中的各种可能
师扬

总编辑：段树民 胡海岚

副总编辑：蒋笑莉 斯科 王跃明 高志华

责任编辑：王银儿 刘源 傅洁莹

编辑部：黄佳睿 刘晖 谭日升 张雅楠

罗宇翔 吕文瑾 张莹莹

美术编辑：格索普生物团队

特别感谢：Brainnews 团队 Chris Wood

首席科学家致辞



段树民 首席科学家

教育部脑与脑机融合前沿科学中心

人类的大脑虽只有拳头大小，但它包含了成百亿个组成不同功能网络的神经元，就如同点点星光漫缀于浩瀚无垠的宇宙吸引着人们的探索，因而理解大脑的结构与功能成为21世纪科学研究的终极挑战之一。神经科学的研究是认识脑功能和治疗脑疾病的重要基石，而人工智能则汇聚脑科学领域的精华来推进机器智能的创新。在中国“脑计划”的指导下，浙江大学双脑中心始终坚持以揭示人类认知的神经机制为主体，同步推进脑疾病的诊疗研究与类脑智能新技术、新产品的发展，加速脑科学和人工智能的交叉创新和汇聚融合。

迎难而上，蹄疾步稳。2022年，双脑中心新增科研项目42项，其中“三重”项目30项，牵头立项4项国家“脑计划”项目。同时，作为前沿支持平台，双脑中心助推脑机智能全国重点实验室正式获批，逐步形成国际领先的脑科学学科高地，积极服务国家重大战略，在脑科学的基础研究、脑机智能和临床转化应用方面持续焕发活力。今年下半年，李晓明课题组首次从行为表型出发，阐明焦虑情绪介导不同行为表型的精细神经环路机制和神经分子基础，为从症状学的角度解释焦虑障碍的发生奠定了理论基础；周煜东/沈逸课题组揭示了高脂食物诱发强迫进食的神经炎症机制，为解决当代社会日益严重的肥胖问题提供了新的思路；郭方课题组突破性鉴定出果蝇脑内一个包含节律神经元的正反馈回路，向人们展示了睡眠和昼夜节律调节神经机制的一个重要视角……

宏伟蓝图已然绘就，奋楫扬帆正当其时。围绕服务国家重大战略需求这一核心，双脑中心将继续踔厉奋发、勇毅前行，以创新和开拓作为发展源动力，为实现“健康中国”的目标添砖加瓦。

解析焦虑导致不同行为特征的神经机制

焦虑是一种常见的负面情绪，也是当今社会的一个热词。在刚刚落幕的《脱口秀大会第五季》中，鸟鸟以一句“躺的时候想卷，卷的时候想躺，永远年轻，永远左右为难，一切都是最不好的安排”戳中了无数观众的“焦”点。当焦虑发生的时候，我们的大脑中究竟发生了怎样的变化呢？

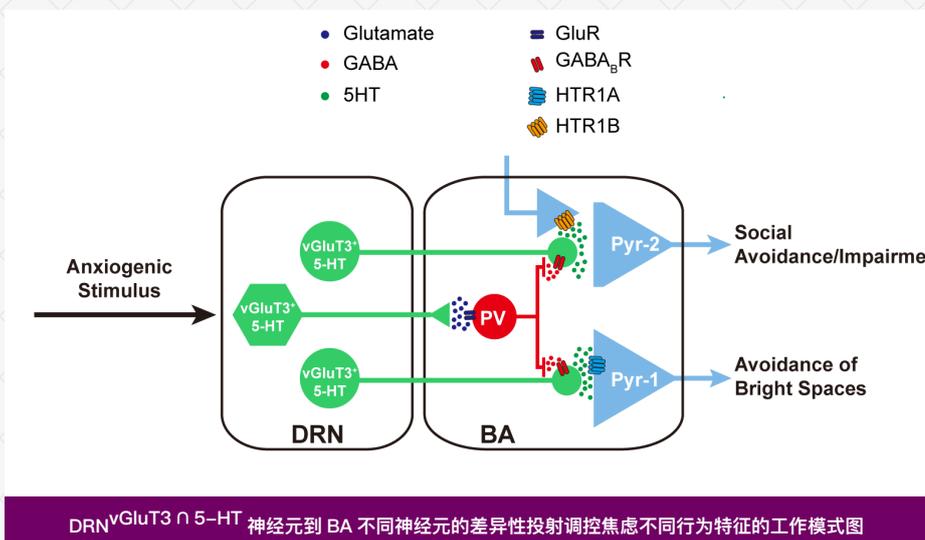
杏仁核是大脑中产生和调节情绪的重要脑区之一，位于前颞叶背内侧部，因形似杏仁而得名。已有研究表明，小鼠的杏仁核在控制恐惧、抑郁等情绪上作用显著。作为情感脑的一部分，杏仁核在进化中具有保守性，所以在小鼠上获得的发现也能够帮助我们更好地理解人类的大脑。

在小鼠的大脑中，位于中脑的中缝背核 (Dorsal raphe nucleus, DRN) 包含了全脑大部分投向前脑的五羟色胺 (5-HT) 神经元，这群神经元参与了情绪和动机行为的调节。DRN 的 5-HT 神经元到杏仁核，尤其是基底杏仁核 (basal amygdala, BA) 存在浓密的投射。以往研究发现，这些投射在恐惧的习得过程中具有一定的调制功能，然而其是否参与了焦虑情绪和不同焦虑表型的产生仍不清楚。

近日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院李晓明团队发现，焦虑情绪诱发不同行为表现的背后是不同的神经环路和分子机制在起作用。该研究成果以“杏仁核不同五羟色胺通路介导焦虑的不同行为特征 (Distinct Serotonergic Pathways to the Amygdala Underlie Separable Behavioral Features of Anxiety)”为题，作为封面论文发表于神经科学著名期刊 *Nature Neuroscience* 上。

研究团队首先利用神经递质荧光探针 (GRAB_{5-HT}) 揭示了 BA 中 5-HT 的水平在焦虑和社交状态下的不同动态变化：在焦虑状态下，BA 的 5-HT 水平下降；在社交活动中，BA 的 5-HT 水平上升。然而，无论是焦虑还是社交状态下，DRN 的 5-HT 神经元都被激活。考虑到 5-HT 神经元的激活

会促使其轴突末端释放更多的 5-HT，而 BA 的 5-HT 水平在焦虑和社交状态下却呈现相反的动态，这个看似矛盾的现象促使研究团队推测，DRN 和 BA 之间是否存在不同类型神经元的差异性投射，导致焦虑状态下 BA 中 5-HT 水平的降低。



综合利用神经环路追踪、特异神经元标记、光遗传、膜片钳等技术，研究团队发现，DRN 中至少存在两群电生理和转录组特性不同的 5-HT 神经元，分别投射到 BA 的锥体神经元 (Pyr) 和小清蛋白阳性中间神经元 (PV) (即 DRN^{5-HT}-BA^{Pyr} 和 DRN^{5-HT}-BA^{PV})。其中，DRN^{5-HT}-BA^{PV} 具有更强的内在兴奋性。

在对不同刺激的响应上，DRN^{5-HT}-BA^{Pyr} 被社交刺激激活，而 DRN^{5-HT}-BA^{PV} 被致焦虑刺激激活。DRN^{5-HT}-BA^{PV} 的激活通过释放谷氨酸快速兴奋 BA^{PV} 中间神经元；而 BA^{PV} 中间神经元释放的 γ 氨基丁酸通过 BA 中 5-HT 轴突末梢的 GABA_B 受体，负反馈地降低 5-HT 在杏仁核中的释放，进而诱发空间回避和社交回避行为。DRN^{5-HT}-BA^{Pyr} 则通过不同的 5-HT 受体，以不同的方式抑制 BA 的 Pyr：一种是通过 5-HT_{1A} 受体直接抑制 BA 中的 HTR1A⁺ 的 Pyr；另一种则是通过 5-HT_{1B} 受体抑制 HTR1A⁺ 的 Pyr 的谷氨酸传入。最后，研究团队还利用药理学和遗传学手段揭示了小鼠的空间回避行为由 HTR1A 介导，而社交回避行为由 HTR1B 介导。

该研究首次阐明焦虑情绪介导不同行为表型的精细的神经环路机制和特异的神经分子基础，为从症状学的角度揭示焦虑障碍的发生和发病机制提供了先驱方法和理论基础。此外，该研究从全新的角度——神经元类型投射和连接特异性——诠释了 5-HT 神经元和杏仁核谷氨酸神经元的异质性，进一步解释了 5-HT 系统的功能多样性，拓展了当前对 5-HT 系统和杏仁核结构和功能的认识。

Yu X#, Zhu Yi, Sun Q, Deng F, Wan J, Zheng D, Gong W, Xie S, Shen C, Fu J, Huang H, Lai H, Jin J, Li Y, Li X*. Diverse serotonergic pathways to the amygdala underlying separable behavioral features of anxiety. *Nature Neuroscience*. 2022

虽然同属焦虑样行为，社交焦虑与明亮空间焦虑的分离存在着何种生理与进化上的意义？

李晓明课题组：社交有助于壮大群体、繁衍后代，而到陌生空间进行觅食 / 探索能够维持动物的生存。在焦虑状态下，动物不一定同时表现所有的焦虑样行为，只表现出必要的趋利避害行为，能够最大程度上保证其生存和繁衍。

为什么激活 DRN 投往 BA 的细胞只会增加小鼠的社交时间，但并不进一步减少其他焦虑样行为指标？

李晓明课题组：小鼠的社交能力由 HTR1B 调控，其他的焦虑样表型主要由 HTR1A 调控。激活 DRN 到 BA 的 5-HT 投射没有产生除社交以外的抗焦虑效应，一方面可能是由于 HTR1A 表达量较低，另一方面可能是由于 HTR1A 在正常情况下已经被饱和占有，进一步增加 5-HT 水平并没有使 HTR1A 被激活得更多。

Pyr 神经元和 PV 神经元分别是 BA 内的兴奋性和抑制性神经元，它们在 BA 内部的互相作用是否也会影响不同的焦虑样行为表型？

李晓明课题组：有可能。

此次关于不同焦虑行为在神经环路上的不同神经环路和分子机制的发现对于未来临床焦虑疾病的治疗有何种指导作用？

李晓明课题组：我们的研究主要是发现焦虑状态下不同行为表型的精细的神经环路和分子机制，提示从症状学的角度对焦虑障碍进行治疗具有一定的可能性。但是，从焦虑状态发展到焦虑障碍的过程中，DRN 与 BA 之间这些神经环路和分子发生了什么变化，HTR1A 和 HTR1B 是否能够成为不同焦虑障碍表型的治疗靶点，还需要更多的研究数据去证明。

现有的抗焦虑药物中，SSRI 和 SNRI 都与血清素相关，但并没有特异的起效部位。DRN-BA 特定环路血清素水

平与个体整体血清素之间存在着一种什么样的关系？

李晓明课题组：这是一个很好的问题。我暂时将“个体整体血清素”理解为全脑内的血清素。我们做了 DRN-BA 5-HT 神经元的侧枝投射，在大脑其他脑区都能观察到轴突末梢，也就是说，投射到 BA 的 DRN 5-HT 神经元也同时投射到其他许多脑区。当这群神经元被激活时，可能不仅 BA 的 5-HT 水平会升高，其他脑区的 5-HT 水平也很有可能升高。但是 5-HT 系统又存在比较灵敏的自受体负反馈调节机制，因此，特定环路的 5-HT 水平与全脑 5-HT 水平之间存在怎样的关系，目前我们还不是很清楚。



李晓明课题组

采用多种动物模型来解析压力相关的神经环路机制。慢性压力实验室的长远目标是通过通过对不同神经突触和神经环路的研究，寻求治疗神经精神疾病如焦虑、抑郁、精神分裂症等的靶分子，并提供相应的治疗策略。研究内容简述：1) 情感和情绪障碍的神经环路研究；2) 焦虑、抑郁、精神分裂症等神经精神疾病的发病机制研究。

解析强迫进食的神经免疫机制

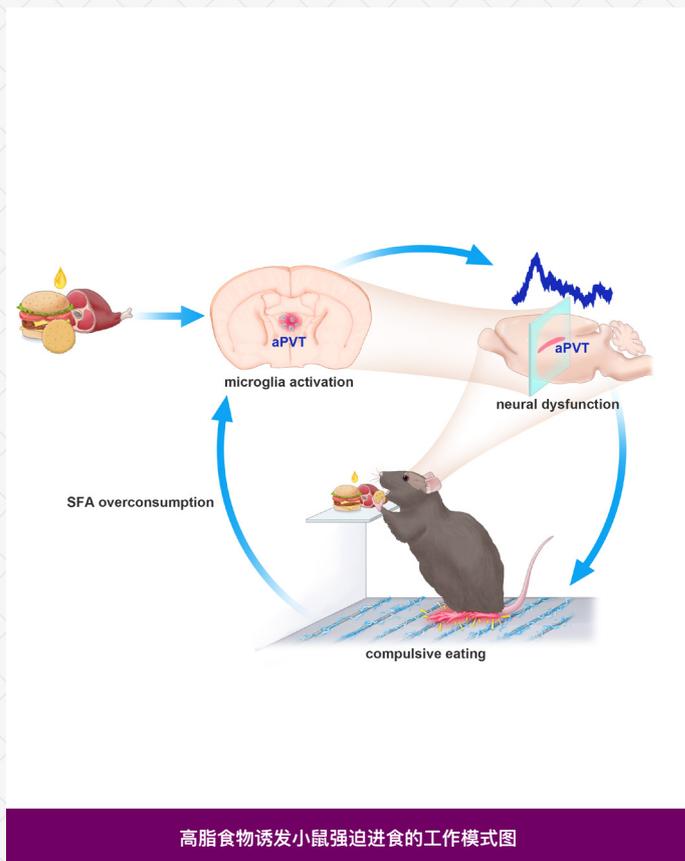
进食行为在生物体的进化过程中非常重要，而且具有高度保守性。在食物稀缺的时代，只有及时摄取并储存热量才能使生命得以维系，由此生物体也进化出了“摄食脑”来控制自身机体的进食行为，且使机体更偏爱于高热量的食物。但是，在如今这个食物富足的时代，“摄食脑”仍指挥我们的机体不断去摄取高热量食物，就容易形成强迫进食行为，进而导致肥胖的发生，而这其中的机制仍不明确。

2022年8月，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院周煜东、沈逸团队于国际知名期刊 *Nature Neuroscience* 上发表最新研究成果，揭示了高脂食物 (high-fat diet, HFD) 诱发强迫样进食的神经炎症机制，发现高脂食物使前部丘脑室旁核 (anterior paraventricular thalamus, aPVT) 小胶质细胞增生，导致 aPVT 兴奋性神经元功能异常，进而使小鼠出现强迫样进食行为。

强迫样进食行为的典型特征是生物体在明知风险存在的前提下仍选择获取食物。为了评估高脂饮食小鼠的强迫样进食行为，研究人员首先对小鼠进行操作性条件反射训练，即在斯金纳箱中建立小鼠压一次杆获得一小勺糖水奖赏的操作性条件反射；再以这为基础加入恐惧的经典条件反射，即小鼠看到箱子中出现灯闪时便会联想到足部电击的恐惧。检测时，小鼠的压杆行为有 50% 的可能性会出现灯闪，也即小鼠压杆后可能会被电击。在糖水的诱惑和足部电击的恐惧同时存在的情况下，小鼠会做何选择？研究人员发现，正常小鼠由于害怕被电击，压杆行为骤减，而高脂饮食的小鼠则会为了获得糖水奖赏而持续压杆。

为什么高脂饮食会导致强迫样进食行为呢？研究团队通过 *c-fos* 染色的方法筛选到高脂饮食小鼠的前部丘脑室旁核 (aPVT) *CaMKII α* 神经元异常激活，进一步利用在体钙成像的方法，记录小鼠在强迫样压杆时 aPVT 神经元的钙信号变化。结果表明，这群 aPVT 神经元仅在出现压杆情境下的灯闪时，其钙信号明显增强，提示 aPVT *CaMKII α* 神经元在处理危险信号中扮演至关重要的角色。随后，研究人员通过光遗传学和药理遗传学的手段调控 aPVT 神经元的活动，发现激活 aPVT 神经元可使正常小鼠出现强迫样进食行为，而抑制 aPVT 神经元则可有效减少高脂饮食小鼠强迫样进食行为的出现。上述结果表明，高脂食物能够通过影响 aPVT 神经元的活动引起强迫样进食。

此外，研究团队还发现，高脂饮食小鼠 aPVT 脑区的小胶质细胞标记物 Iba-1 表达增加，表明高脂摄入造成了 aPVT 脑区的炎症反应。那么，aPVT 神经元功能的异常是



否与小胶质细胞的异常激活相关，抑制高脂饮食所产生的小胶质细胞激活又是否能减少强迫样行为的出现？为此，研究人员设计了两种方法：一种是在食物中添加集落刺激因子 1 受体 (CSF1R) 的抑制剂 PLX3397，另一种是在 aPVT 定点注射抗 CSF1 的抗体来抑制小胶质细胞的增生。结果发现，这两种方法均能有效减少强迫样行为，说明高脂食物通过激活 aPVT 脑区的小胶质细胞诱发强迫样行为，提示一定程度的消炎或许可以降低持续进食的冲动。

简言之，该研究表明，高脂饮食会使前部丘脑室旁核神经元功能失调，并诱发小胶质细胞异常激活，导致强迫样进食行为；而强迫样进食又会增加高脂食物的摄入，由此形成了恶性循环，最终导致肥胖。这一研究为肥胖和进食障碍的治疗提供了新的思路。

Cheng J, Ma X, Li C, Ullah R, Wang X, Long J, Yuan Z, Liu S, Fu J, Chen Z, Shen Y*, Zhou Y*. Diet-induced inflammation in the anterior paraventricular thalamus induces compulsive sucrose-seeking. *Nature Neuroscience*. 2022 Aug;25(8):1009-1013.



强迫样进食是一种什么样的行为，这种情况下的摄食有何特殊性？

周焯东：我们的行为范式考察了小鼠在冲突场景下的摄食行为，即小鼠的趋利避害行为。强迫样行为是明知危险存在，依然选择进食而不是规避风险的一种行为。一般认为有两种摄食行为，一种是为了维持内稳态的进食，另一种是享乐性进食，我们猜测高脂饮食引起的很可能是一种享乐性进食的变化，后来也发现，这些高脂喂养的小鼠进食量并没有显著提高，但是在冲突场景下的摄食却显著提高了，说明这些小鼠只对美味的食物有较多的摄入，并且这种摄入是不计后果的。这种行为很有可能是高脂饮食导致发胖的原因，这和成瘾非常类似！但是这两者又有所区别，因为高脂饮食引起的强迫样行为似乎没有强烈的负性强化效应，我们给高脂喂养的小鼠恢复了正常饮食后，它的摄食动机又很快恢复到正常水平。

您的工作阐明了前部丘脑室旁核(aPVT)对高脂饮食引发强迫样进食的作用，PVT在强迫进食的神经环路中可能发挥了什么作用？

周焯东：一方面PVT像其他丘脑核团一样能够调控睡眠、节律等过程，但另一方面，之前的研究指出它和强迫觅食行为是密切相关的，这是由于PVT是奖赏系统的一部分，它的前后轴向很长，能够对不同的情绪进行处理。在冲突场景下，我们目前的假说是PVT的作用类似于一个阀门，负责将上游高级皮层的趋利决策结果传导给下游执行的脑区，它的异常导致决策信息偏向，就产生了强迫样行为。我们的研究首次将PVT和强迫性摄食联系起来，此外还发现只有前部丘脑室旁核在这一过程中起作用。

您认为高脂饮食下小胶质细胞激活和神经炎症在高脂饮食引发的强迫样进食环路中扮演怎样的角色？

周焯东：我们发现在PVT，小胶质细胞激活也只局限在前部，因此猜测可能是这一区域紧邻第三脑室，脂类分子较容易进入。小胶质细胞很可能在脂质分子进入的过程中发挥了监控和响应的作用，进而产生某些因子作用于神经元，这当然还是一个粗浅的解释。我们目前的研究只是证明了PVT脑区能够对宏量元素（葡萄糖、氨基酸、脂质）发生响应，并且这个过程和小胶质细胞紧密相关。过去大家普

遍认为小胶质细胞激活主要发生在下丘脑，我们的研究拓展了这一概念。当然，我们还在为此做大量的工作，去阐明小胶质细胞在这一过程中是如何激活的，以及小胶质细胞通过何种方式影响神经元。

现代社会肥胖的人群越来越多，过度摄入高热量食物也是很多人肥胖的原因，您的研究对帮助肥胖人群恢复健康有何积极意义？

周焯东：这也是我们非常关心的问题！事实上，一方面我们正准备和浙江大学系统神经与认知科学研究所合作，探究肥胖人群是否存在某些脑区的特殊变化，这可能能够作为某种标志物，来提示潜在的肥胖风险。另一方面，我们的研究表明了，抗炎可能是一种比较有效的应对肥胖方法。一些非甾体类的抗炎药是否能够抑制食欲、控制体重，这也是我们非常关心的话题。PVT脑区在强迫行为中有重要作用，在未来或许可以通过经颅磁刺激等手段改变PVT的活动频率，这对成瘾、肥胖的诊疗或许都有非常大的帮助。

周焯东课题组

主要研究免疫激活调控中枢突触发育进而影响认知和行为的机制，并在此基础上开展相关疾病的生物标记物和转化应用研究。相关工作发表在 *Science*, *Nature Medicine*, *Nature Neuroscience*, *Nature Communications* 和 *Journal of Cell Biology* 等权威学术期刊上。

节律神经元正反馈回路调控睡眠深度的神经机制

睡眠是动物界最普遍的生理行为之一。睡眠受到生物钟的调节，而生物钟基因最早在果蝇中鉴定出来，其在进化中是比较保守的。哺乳动物生物钟调控中枢位于下丘脑视交叉上核 (Suprachiasmatic Nucleus, SCN)，神经元数量约超过 20000 个神经元。而果蝇作为模式生物，其中枢昼夜节律神经元大约有 150 个，数量还不到哺乳动物的 1%，然而果蝇和高等动物一样，具有规律的睡眠觉醒周期，其背后的调控机制依然不明。经典研究强调不同脑区之间的相互抑制控制着睡眠和觉醒之间的状态转换，然而，昼夜节律神经元和促睡眠脑区之间是否形成维持睡眠的正循环回路尚且未知。2022 年 5 月 6 日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院郭方团队在神经科学领域国际知名期刊 *Neuron* 发表题为“Recurrent Circadian Circuitry Regulates Central Brain Activity to Maintain Sleep”研究论文。本研究揭示的果蝇脑中正循环回路由三个层级的神经元组成：DN1s、APDN3s 和 CLs。APDN3s 是昼夜节律神经元 DN1s 和非节律神经元 CLs 之间的纽带，后者同时又和 MB γ 叶紧密连接，共同参与睡眠调控。

实验室前期研究表明，果蝇的背侧节律神经元 APDN1 参与了睡眠发起和维持，然而其与下游节律神经回路的连接模式尚不清楚。在本研究中，研究人员从目前未被研究的 DN3 节律神经元出发，完整地鉴定了 DN1-APDN3-CL-DN1 正反馈回路，该回路还投射到大脑的高级脑区蘑菇体 (MB)，从而维持果蝇的深睡状态。

研究团队利用新的 split-GAL4 技术，鉴定出三种不同亚型的 DN3 节律神经元。其中一簇是只标记 2-3 个神经元的 APDN3s。利用光遗传学激活 APDN3s 能显著地诱导果蝇睡眠。通过

trans-Tango 和功能性成像，研究团队发现 APDN3s 作为一个纽带连接着上游节律神经元 DN1 和下游非节律神经元 CLs。CLs 通过接收节律神经元的输出，导致自身 Ca^{2+} 呈现出昼夜振荡的模式，在夜间达到高峰。这一模式与 DN1 和 DN3 的 Ca^{2+} 振荡很相似。

研究发现，在 APDN3 激活之后的很长一段时间内，CL 的钙信号维持在较高水平。研究人员因此推测 CLs 可能是自我维持回路的一部分。在小鼠和果蝇大脑中，存在循环发放的回路以维持动物的内在状态。在果蝇大脑中，CLs 和 DN1s 也可能形成一个兴奋性反馈回路以持续促进睡眠。为了验证这一猜想，研究人员进一步利用跨突触追踪技术证明，CLs 能反馈到上游的 DN1s，从而 DN1-APDN3-CL 形成一个维持睡眠的正循环回路，逐渐积累并维持促进睡眠的信号。

随后，研究团队利用跨突触 PA-GFP 和活体钙成像技术，证明 CLs 释放乙酰胆碱来激活 MB γ 叶，从而驱动睡眠。通过羟基脲诱导的 MB 凋亡，能阻断 CLs 诱导的促睡眠作用。表明 MB 作为下游，对于 CL 诱导的睡眠是必需的。研究人员进一步在活体果蝇中利用实时钙成像和运动偶联的范式，验证 CLs 的激活能导致 MB 的钙活性升高，同时伴随果蝇长时间的静止状态，证明 DN1-APDN3-CL 回路的循环发放能激活 MB 脑区，从而使果蝇入睡。

综上所述，研究团队首次鉴定了果蝇大脑内一个包含节律神经元的正反馈回路，它们调节高级脑区 MB 的活性，对于维持睡眠深度起着重要的作用。论文中报道的正循环神经回路是一个突破性的发现，它使人们对睡眠和昼夜节律调节的神经机制有了较为全面的了解，还为深度睡眠和高级认知功能之间的关系提供了一个引人入胜的新视角，这是因为 MB 同时还是果蝇

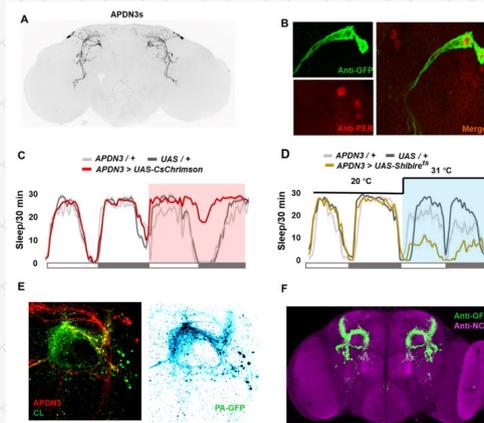


图 1: 促进睡眠的 APDN3 节律神经元作用于 CL 神经元的工作模式图

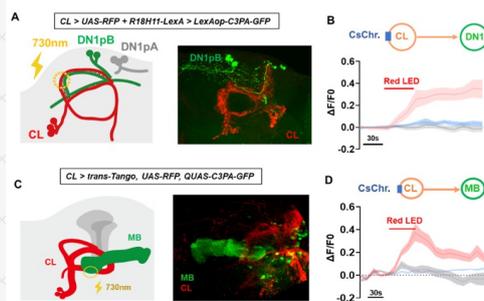


图 2: 光遗传学偶联钙成像技术鉴定 CL 和下游神经元的功能性连接

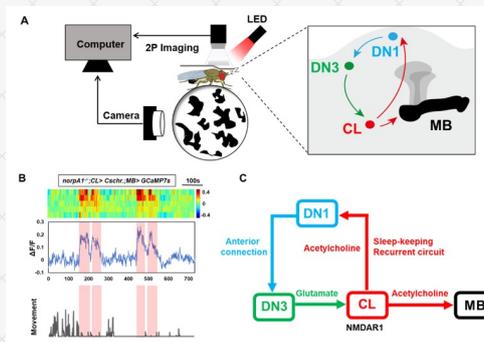


图 3: 活体钙成像技术鉴定正反馈回路作用于 MB 以促进睡眠



这篇文章环路的下游指向了果蝇脑中的蘑菇体，这一脑区长期被认为是学习记忆的中枢，睡眠调控和学习记忆之间存在怎样的关系？

郭方：深度睡眠和学习记忆之间是否存在关联或是说存在怎样的联系，我们目前还不知道。现在的研究仅仅是冰山一角。在这篇文章中我们激活环路后，能在果蝇蘑菇体上看到有规律的 oscillation(振荡)，但这种振荡是否能帮助记忆进行更好地形成还不确定，我们猜测答案是肯定的。之前有相关文章报道过操纵蘑菇体的活性——比如让其对外界的刺激不敏感，这能够使果蝇的学习记忆更加稳固；在人深睡的过程中，对外界的刺激也是不敏感的，这些发现是否能够甚至怎样联系到一起，是我们感兴趣的，也有进行相关研究的想法，但是目前还不是我们未来的研究重点。

课题组之前的工作也发现过其它睡眠相关的环路，和这次的新发现二者有何不同？哪一个起到更重要的作用？

郭方：我建立实验室后第一篇 *Neuron* 主要是关于节律神经元和睡眠稳态脑区的回路联系，当时存在的问题是没有足够精细的遗传学工具去稀疏标记并解析整个节律环路，只能解析其中的几个亚群，而我们比较“偶然”地找到了相对较为重要的一条。而在最近的这篇 *Neuron* 文章中，我们利用 split-GAL4 技术进行系统的筛选，能够做到对每个节律神经元进行操纵。

这一次相当于在“视野全开”的条件下清楚地描述整个环路，找到了一条 recurrent circuit，一旦发动之后会循环发放，就像“跷跷板”模型，会使果蝇进入到越来越困的生理状态。这两篇研究相比较起来我认为这次准备更充分，完整 map 出了整个环路，但上一个发现相对更有趣一些。

果蝇体型很小，可利用的技术有光遗传、双光子技术等等，那么在果蝇这种微小的模式生物上可以同时记录多个脑区的活动吗？

郭方：我们实验室目前的技术已经比较成熟，我们一般都是长时程记录全脑钙成像，现在可以做到在较短的时间内将果蝇关键脑区扫描完毕。现在比较关键的问题是如何在双光子显微镜下模拟果蝇在真实环境中遇到的场景。我们可以将果蝇放置在球上，利用软件记录它的轨迹和钙信号、运动速度等指标，可以做到记录大量脑区的同步化发放。但记录环境是黑暗的，我们需要考虑如何在更真实的光照环境下观察记录果蝇包括求偶、打斗等社交行为。

果蝇的情绪是否可被研究？情绪状态能够用什么指标来反映？

郭方：可以。例如加州理工大学的 David Anderson 教授是果蝇情绪领域的顶尖专家。他主要研究多巴胺等神经递质还有一些保守的神经肽如速激

肽如何调控果蝇的情绪如愤怒和恐惧等，果蝇愤怒起来也会像人一样，有其特定的 patterns，比如两个翅膀会张开，就像人“张牙舞爪”的样子，也会有打架的行为。而果蝇可利用的遗传工具非常多，每一个神经肽都有相应的品系方便操纵，检测也比较快。

从果蝇和其他模式生物中探索得到的研究成果该如何转化于临床实践？

郭方：模式生物上的研究推广到人是很多领域的研究者也常常在思考的问题。从基因角度来讲 果蝇和人类基因的保守性大概有 60%，例如 4 个关键的节律基因都是保守的，并且果蝇具有饲养方便、饲养成本低、遗传工具丰富、能够进行全脑连接组的完全解析，掌握神经元之间拓扑连接结构等诸多优势。在果蝇等模式生物身上，与人类有关的最基本的问题能够得到回答，比如睡眠机制、昼夜节律原理、学习记忆等。果蝇上的基础研究直接一步推广到人是十分困难的，现在有望以猴子等类人灵长类作为实验对象的研究，但成本是一个很大的问题，因此我们需要找到折中的办法，不同的问题用最合适的模式生物来回答，最终转化出能够应用于临床实践的成果。

Sun L, Jiang R, Ye W, Michael Rosbash, Guo F*. Recurrent Circadian Circuitry Regulates Central Brain Activity to Maintain Sleep. *Neuron*. 2022 Jul 6;110(13):2139-2154.e5.

郭方课题组

长期从事昼夜节律的环路机制的解析，以及生物钟对睡眠、代谢等生理过程的调控机制的研究。我们利用前沿的光遗传学、神经环路示踪技术、在体长时程钙成像技术和细胞分子生物学等多层面研究手段，对昼夜节律神经环路进行细胞和环路水平的深刻剖析，前期研究成果在 *Nature*, *Neuron*, *Elife*, *PNAS* 等一流期刊发表。

癫痫病与离子跨膜运输

癫痫是一大类神经系统疾病，以脑神经元异常放电引起反复痫性发作为主要特征，是神经系统常见疾病之一。

全世界癫痫病发病率约为1%，即全球约有5千万人患有各种癫痫病。癫痫病的主要发病原因包括脑部的外伤、中风、脑瘤、遗传缺陷等。离子跨膜运输对于维持神经元的离子稳态和膜电位的稳定性至关重要。各种离子通道如钠通道、钾通道和离子转运蛋白如钾氯共转运蛋白、氯离子转运蛋白等既是诱发遗传性癫痫的突变位点，也是治疗癫痫的重要药物靶点。

浙江大学双脑中心交叉团队、浙江大学基础医学院郭江涛团队以癫痫相关离子跨膜运输蛋白为研究对象，采用单颗粒冷冻电镜技术等方法，系统地研究了钾氯共转运蛋白KCC和钾离子通道的结构和调控机理，取得了一系列原创性的研究成果，为后期研发靶向KCC和KCNQ2的抗癫痫药打下了坚实的基础。

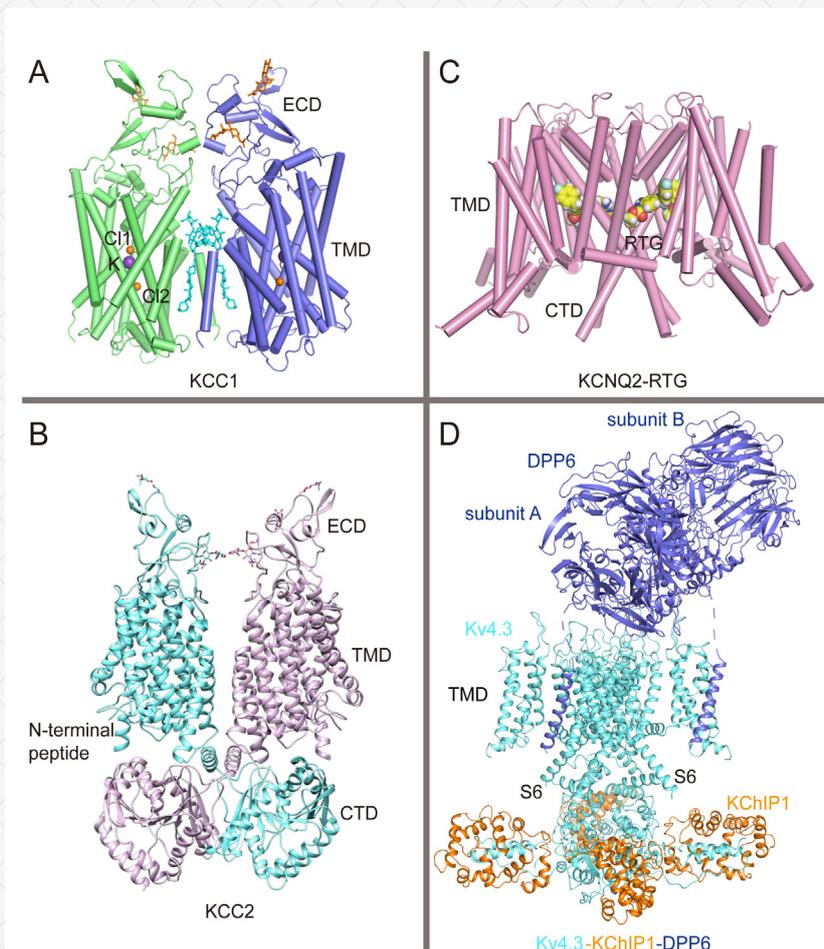
钾氯共转运蛋白KCC2介导钾离子和氯离子的外排，在维持突触后抑制性神经元内的氯离子稳态方面发挥着关键作用。KCC2的突变会导致抑制性神经元内的氯离子浓度升高，膜电位易于去极化，引发持续性动作电位，从而导致癫痫。因此，开发KCC2的激动剂成为治疗癫痫的一个重要研究方向。2019年10月，郭江涛课题组在*Science*发表文章，首次报道了人源钾氯共转运蛋白KCC1的高分辨率冷冻电镜结构(图1A)。该研究解析了KCC1的二体结构，明确了1个钾离子和2个氯离子的结合位点，

并基于结构提出一个钾氯共转运的模型。这是国际上首次报道高分辨率KCC的结构，对于阐明KCC的分子机制具有重要意义。在此基础上，郭江涛课题组于2020年12月在*Science Advances*上发表研究论文，报道了人源钾氯共转运蛋白KCC2-4的全长结构(图1B)。研究发现，KCC2-4处于自抑制状态：N末端肽段结合在底物离子结合口袋，

抑制了底物离子的结合和转运过程中的构象变化。这一发现为靶向KCC2的抗癫痫药物开发提供了全新的思路。

电压门控钾通道被膜电位去极化激活，介导钾离子的外流，在维持神经元膜电位稳定方面发挥着关键作用，与神经系统疾病如癫痫、疼痛密切相关。郭江涛课题组研究了多个电压门控钾通道，在KCNQ2和Kv4.3上取得了系列进展。钾通道KCNQ2和KCNQ3介导神经元M电流。KCNQ2基因突变会引发性家族性新生儿惊厥症和癫痫性脑病的发生。瑞替加滨(Retigabine, RTG)是第一个靶向KCNQ2通道治疗癫痫疾病的药物分子，用于辅助治疗成人难治性癫痫部分性发作。由于

选择性较差，瑞替加滨会造成患者眼睛和皮肤的色素沉积，有一定的副作用。郭江涛课题组于2021年1月在*Cell Research*上发表研究论文，报道人源KCNQ2及其与抗癫痫药瑞替加滨和激动剂ztz240的结构(图1C)。该研究阐明了抗癫痫药瑞替加滨和ztz240的结合位点，揭示了两种



癫痫相关离子跨膜运输蛋白结构

A. 钾氯共转运蛋白 KCC1；B. 钾氯共转运蛋白 KCC2；
C. 钾通道 KCNQ2-RTG 复合物；D. 钾通道 Kv4.3-KChIP1-DPP6 复合物

配体激活 KCNQ2 的分子机制，为开发新型抗癫痫药提供了结构基础。钾通道 Kv4.3 介导神经元的体树突状 A 型电流 I_{SA} ，与神经性疼痛、癫痫等疾病密切相关。Kv4.3 受辅助亚基 KChIP 和 DPLP 的调控。郭江涛课题组于 2022 年 1 月在 *Cell Research* 发表研究论文，报道 Kv4.3 与 KChIP 和 DPLP 复合物的结构 (图 1D)。该研究阐明了 Kv4.3、Kv4.3-KChIP 八亚基复合物、以及 Kv4.3-KChIP-DPP6 十亚基复合物的结构，明确了 KChIP 和 DPP6 调控 Kv4.3 的结构基础，为后续开发 Kv4.3 的调控分子奠定了基础。

癫痫是一类复杂的神经系统疾病。近年来，得益于分子遗传学、电生理、光遗传学、单颗粒冷冻电镜等技术的突破和应用，人们对其分子机理有了进一步的了解。郭江涛课题组聚焦癫痫病，针对 KCC 和钾通道的结构研究，不仅阐明了这两类蛋白的功能基础和突变致病机理，而且

为药物研发提供了坚实的基础。未来，以跨膜转运蛋白结构为依据，借助人工智能开展抗癫痫药的精准设计和筛选，将极大推进新型抗癫痫药的开发，实现癫痫病的精准治疗。

1. Liu S#, Chang S#, Han B#, Xu L, Zhang M, Zhao C, Yang W, Wang F, Li J*, Delpire E*, Ye S*, Bai X*, Guo J*. Cryo-EM structures of the human cation-chloride cotransporter KCC1. *Science* 366, 505-508 (2019).
2. Xie Y#, Chang S#, Zhao C, Wang F, Liu S, Wang J, Delpire E*, Ye S*, Guo J*. Structures and an activation mechanism of human potassium-chloride cotransporters. *Sci Adv* 6, eabc5883 (2020).
3. Li X#, Zhang Q#, Guo P#, Fu J, Mei L, Lv D, Wang J, Lai D, Ye S, Yang H*, Guo J*. Molecular basis for ligand activation of the human KCNQ2 channel. *Cell Research* 31, 52-61 (2021).
4. Ma D#, Zhao C#, Wang X, Li X, Zha Y, Zhang Y, Fu G, Liang P*, Guo J*, Lai D*. Structural basis for the gating modulation of Kv4.3 by auxiliary subunits. *Cell Research* 32, 411-414 (2022)

郭江涛课题组

聚焦离子跨膜运输分子机制，采用冷冻电镜、X 射线晶体学等方法研究离子通道和转运蛋白等膜蛋白的结构和机理，在钾氯共转运蛋白 KCC、钾通道、双孔通道 TPC、TRP 通道等方面做出了一系列出色研究成果，在国际顶级期刊 *Nature*, *Science* 等杂志发表了多篇重要研究论文。2022 年 8 月，郭江涛实验室在 *Nature* 杂志发表文章报道植物生长素转运蛋白 PIN 的结构和分子机制，成为植物生长素领域一项具有里程碑意义的成果。



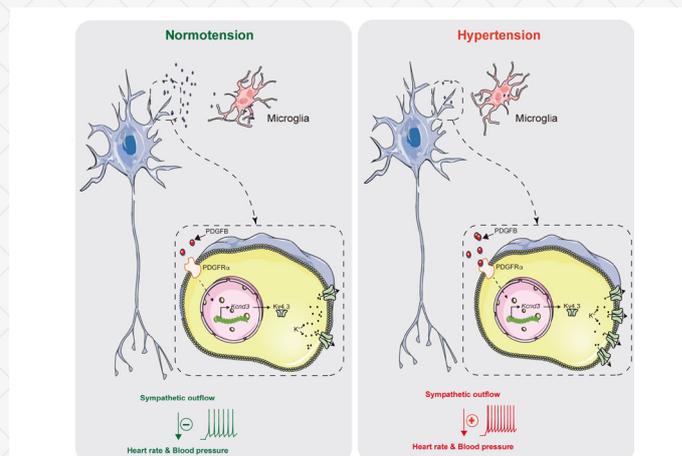
脑内免疫细胞的非免疫功能

高血压被称为“沉默性杀手”，在全球成年人的发病率高达 30%，是诱发其他心血管疾病如心梗、心衰、脑梗等致死性疾病的首要风险因素，同时也是导致神经退行性疾病如阿尔兹海默症的主要推动手之一。第二次世界大战中，美英苏“三巨头”罗斯福总统、丘吉尔首相以及斯大林主席都曾经是严重的高血压患者，尤其是罗斯福总统在决定二战后国际局势的雅尔达会议结束后突发脑梗去世。虽然在此之前的两百多年人们已经可以对血压进行准确测量，但当时的医学领域对高血压的理解还是非常之初级。

70 年后的今天，高血压作为一个威胁健康的独立危险因素已经被普罗大众所熟知。基础与临床研究逐步揭示了高血压的诱因（比如高盐饮食、情绪等生活方式），同时也开发出一系列安全的抗高血压药物（如利尿剂、beta 受体阻滞剂、钙离子通道拮抗剂、肾素-血管紧张素系统阻滞剂）。但临床上依然有约 10% 的高血压患者对现有的治疗产生抵抗，这种情况被称为顽固性高血压。临床医生对这群患者采用了相对激进的手术治疗：通过肾交感消融术永久性去除支配肾脏的交感神经，造成肾血管舒张，进而达到降低血压的目的，这强烈提示交感神经高张对血压升高的决定性作用。

脑内参与交感输出的核团主要是下丘脑的室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 和脑干的头端腹外侧延髓 (rostromedial medulla, RVL), PVN 是 RVL 神经元的上游投射，同时 PVN 对维持水盐平衡以及应急后神经体液反应起到至关重要的作用。史鹏课题组前期工作发现了高血压进程中导致该脑区交感前神经元电生理改变的细胞分子机制。研究人员聚焦脑内的固有免疫细胞小胶质细胞，这群胚胎来源的细胞对中枢的发育以及成年后脑稳态的维持都有着深远的影响，去除这群驻留的免疫细胞对高血压进程有着重要的推动性作用。

浙江大学双脑中心交叉团队、浙江大学转化医学研究院史鹏团队长期专注于研究下丘脑 PVN 核团，2022 年 7 月在 *Immunity* 上发表的最新研究指出静息态下小胶质细胞通过旁分泌血小板来源的生长因子 B (platelet derived growth factor B, PDGFB) 直接作用于 PVN 前交感神经元上的 PDGFR α 受体，促进该神经元中一种钾通道蛋白 (Kcnd3) 的表达，从而防止神经元的超兴奋，维持交感和血压的稳态。小鼠高血压模型中该通路被打乱，造成持续性的交感高张，进一步推进高血压的进展。这一发现与临床报道使用 PDGF 受体阻滞剂后患者出现高血压事件相吻合。通过给予 PDGF 受体阻滞剂实验小鼠表现出血压升高、交感神



小胶质细胞分泌的 PDGFB 通过作用于神经元上 PDGFR α 维持 K 离子通道 alpha 亚基 Kv4.3 的表达，进而抑制该神经元过度兴奋。

经高张、PVN 神经元中 *Kcnd3* 基因表达的下调，以及外向钾电流的减少，提示该类药物造成的血压升高可能是阻断 PDGF 受体介导的钾通道蛋白的表达所导致。

该项研究首次揭示了小胶质细胞通过旁分泌的形式参与 PVN 前交感神经元活性，进而维持心血管功能的中枢调控原理，解析了影响自主神经功能的细胞分子机制。

Bi QQ, Wang C, Cheng G, Chen N, Wei B, Liu X, Li L, Lu C, He J, Weng Y, Yin C, Lin Y, Wan S, Zhao L, Xu J, Wan S, Zhao L, Xu J, Wang Y, Gu Y*, Shen X.Z.*. Microglia-derived PDGFB promotes neuronal potassium currents to suppress basal sympathetic tonicity and limit hypertension. *Immunity*. 2022 Aug; 55:1-17.

史鹏课题组

长期致力于脑内自主神经功能参与心血管以及神经退行性疾病的机制研究，在 *Circulation Research* (2010, 2015), *Hypertension* (2010, 2015), *Stroke* (2017), *Pharmacological Research* (2019), *Science Immunology* (2019), *Immunity* (2022) 等一系列心血管和免疫期刊发表论文四十余篇。综合应用心血管以及神经电生理等经典的技术手段，多维度系统解析生理以及病理状态下自主神经元活性的调控机制。



军事创伤性脑损伤

神经病变为本，精神症状为先

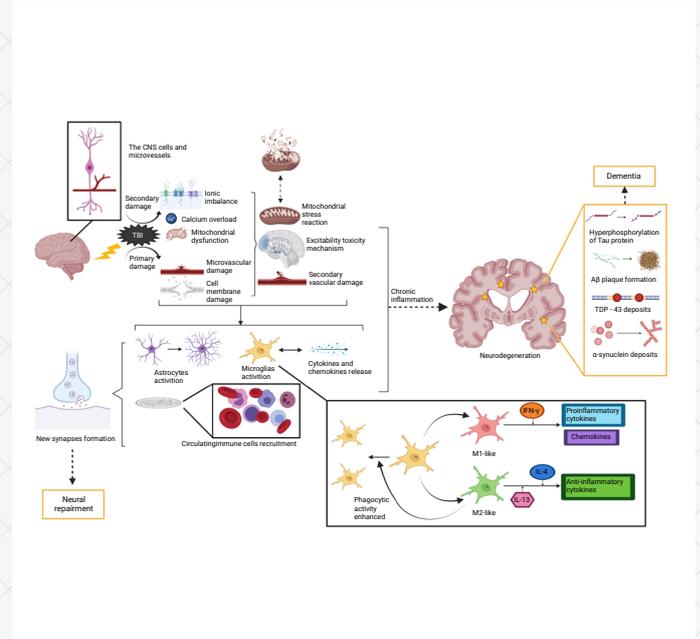
在第一次世界大战后，军事创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的概念逐步确立，并带动了军事精神病学诞生。军事 TBI 涵盖脑震荡、爆震伤、慢性创伤性脑病等多类脑损伤，在所有 TBI 中占绝大多数 (80% 以上)，且与军事行动如遭受枪击、接触爆炸性武器等密切相关；其中，绝大部分为轻度 TBI (mTBI)。流行病学的数据显示，mTBI 在军队服役人群中发病率高，最高可达 20-30%。此外，军事 TBI 还具有非典型的临床表现和不良的远期预后，许多患者存在相关后遗症。因此，它给国家社会医疗卫生体系造成了严重的负担。

浙江大学双脑中心交叉团队、浙江大学附属第一医院精神卫生科胡少华团队于 2022 年在 *Military Medical Research* 杂志发表了综述研究。该综述从流行病学、分子机制、诊疗进展和共病情况等方面对军事 TBI 做出了系统梳理和归纳总结，并提出“强化神经病学与精神病学在科研和诊疗方面的交叉融合，从而推动军事 TBI 的精准医疗”的长远展望。

综述指出，军事 TBI 的本质是神经病变，但其主要的临床表现是精神症状；典型的临床症状包括神经症状如头痛、呕吐、眩晕，以及精神症状如抑郁、易怒、自杀倾向等。随着分子医学研究的不断深入，已经证实军事 TBI 的发病机制包括血脑屏障受损、脑组织水肿、轴索断裂、神经炎症、Tau 蛋白过度磷酸化，以及异常蛋白如 A β 42 的积聚等，这些机制与某些神经退行性疾病如阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 等存在概念交叉。

军事 TBI 的规范化诊断流程尚未建立健全，目前，仍局限于传统的方法。多数患者在量表评估 (如 GCS 昏迷评分、神经行为症状问卷等) 中得到初步诊断；同时，神经影像学技术如 CT、fMRI、DTI 等也能够提示患者脑解剖结构、脑生化代谢及功能连通性的异常，例如丘脑体积增加、扣带皮层连通性改变及前额叶皮层活动降低等。已有研究报道称，一些来源于血清或脑脊液的生物标记物如神经元特异性烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白、血管内皮生长因子和外泌体等能够用于协助临床分型、判断脑损伤的严重程度，并评估患者的预后。

然而，军事 TBI 的损伤通常难以精准定性和定位，且复杂的神经精神共病 (如 AD、抑郁、焦虑、睡眠障碍等) 进一步提升了临床工作的困难性。目前，军事 TBI 的主要治疗目标仍是控制患者的临床症状、提升生存质量，并优化患者的远期预后。总之，亟需建立一套科学、严谨、可



创伤性脑损伤发生后的神经炎症反应

行的军事 TBI 诊疗体系以使患者能够在更短的时间内获得更加完善的社会功能。

Kong L, Zhang R, Hu S*, Lai J*. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Military Medical Research*. 2022 Jan 6;9(1):2.

胡少华课题组

专注于生物精神病学和临床精神病学等学科领域，长期致力于研究情感障碍及神经认知机制、生物标志物、治疗技术的开发及基础研究的临床转化，创新实验方法、引领学科交叉，从新的视角为精神医学的精准医疗提供科学证据。



一种高分辨 AQP4 磁共振成像技术 有望精准预测胶质瘤治疗敏感性

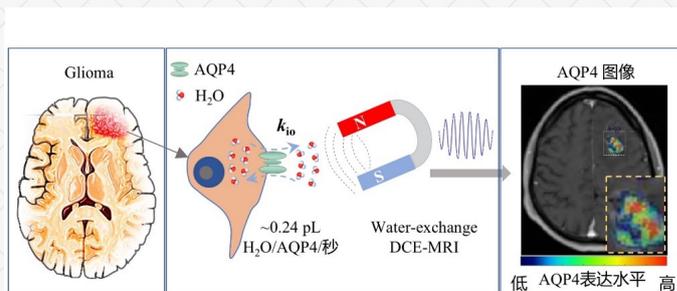
胶质瘤是中枢神经系统最为常见的原发性肿瘤，具有高度异质性和难治性，是临床治疗中最棘手的难点之一。水通道蛋白 4(Aquaporin 4 channel, AQP4) 是一种在胶质瘤细胞表达的水分子选择性膜蛋白，影响肿瘤的迁移、增殖和治疗耐药性等恶性表现。目前 AQP4 表达水平定量的唯一方法需基于肿瘤组织的病理学检查，但其表达水平在肿瘤内和肿瘤间均有巨大差异，因此临床上迫切需要开发在体、无创的 AQP4 表达水平定量的分子成像技术。

2022 年 11 月 15 日，浙江大学双脑中心、浙江大学系统神经与认知科学研究所白瑞良团队联合山东省立医院刘英超团队，在国际知名期刊 *Nature Biomedical Engineering* 在线发表研究论文。团队提供了一种水通道蛋白 4(AQP4) 的在体可视化技术，并在胶质瘤治疗敏感性预测方面取得初步成效。该技术可在临床环境中轻松实现，有望为未来胶质瘤精准诊断、预后评估和疗效判断提供一种有效的影像学工具。

AQP4 是一种大分子膜蛋白，在常规 MRS 等磁共振成像技术中不可见。研究人员参考广泛应用于生命科学的荧光标记方法，创造性地利用广泛分布于大脑中的水分子特异性标记 AQP4，实现了 AQP4 磁共振信号的亿级别放大，并配合新开发的水分子交换动态对比增强磁共振成像技术(water-exchange DCE-MRI)，成功实现了 AQP4 的在体、无创、高分辨磁共振成像。一项新的磁共振成像技术，最重要的是临床转化价值。研究团队充分发挥医工交叉优势，成功将 AQP4 磁共振成像技术应用于胶质瘤患者，充分验证了新技术的可靠性和高精度度，并发现了胶质瘤患者瘤间和瘤内 AQP4 表达异质性以及低 AQP4 表达的胶质瘤组织具有更高的治疗抵抗性。

相比于常规影像技术，高分辨 AQP4 磁共振成像技术具有以下鲜明优势：1. 可用于评估胶质瘤异质性。胶质瘤异质性是肿瘤耐药和复发的主要原因。AQP4 磁共振成像技术作为一种非侵入性成像技术，不仅没有电离辐射，还能够能够在体、无创地检测胶质瘤患者 AQP4 表达的瘤内和瘤间异质性，为无创评估胶质瘤不同亚区域的生物活性和动态监测治疗敏感性提供了新的技术手段，可以实时指导临床治疗，真正实现胶质瘤病人的个体化精准治疗。2. 可行性高。新技术在不增加患者经济和时间成本的情况下实现最大程度服务患者；且在医院常规磁共振室中应用，无需额外设备或药物，可轻松实现临床转化。这种技术有望快速在临床普及，为胶质瘤个体化精准诊疗提供有效的影像学工具。

研究团队表示，本研究极大地弥补了脑内 AQP4 活体



新型 AQP4 磁共振成像原理和方法图解

通过测量 AQP4 介导的水分子跨膜流出速率 (k_{10})，特异性标记和放大 AQP4 在体磁共振信号，进而通过提升动态对比增强磁共振成像技术在 k_{10} 测量方面的敏感度和特异性，最终实现在体 AQP4 高分辨成像。

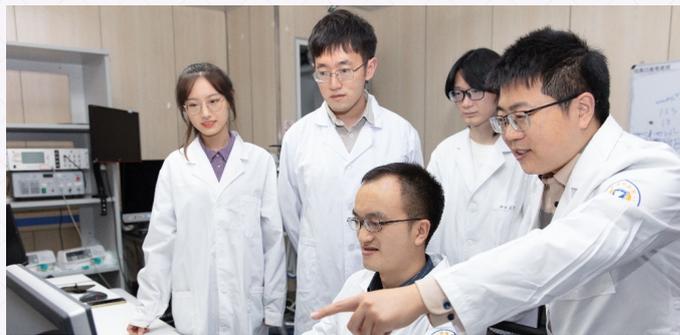
成像的技术空白，不仅将在胶质瘤治疗管理中发挥潜在作用，也将为类淋巴系统、血脑屏障相关疾病的研究提供一种有效的影像学工具。研究团队也将进一步改进和提升相关技术，从而更好地服务于临床及临床研究。

Jia Y, Xu S, Han G, Wang B, Wang Z, Lan C, Zhao P, Gao M, Zhang Y, Jiang W, Qiu B, Liu R, Hsu Y, Sun Y, Liu C, Liu Y*, Bai R*. Transmembrane water-efflux rate measured by magnetic resonance imaging as a biomarker of the expression of aquaporin-4 in gliomas. *Nature Biomedical Engineering*. 2022 Nov 14.

Jia, Y., Xu, S., Han, G. et al. Transmembrane water-efflux rate measured by magnetic resonance imaging as a biomarker of the expression of aquaporin-4 in gliomas. *Nat. Biomed. Eng* (2022).

白瑞良课题组

“从临床中来，到临床中去”，白瑞良课题组主要从事脑循环功能的磁共振成像技术开发和临床转化，包括细胞膜跨膜运输成像、血脑屏障成像、脑类淋巴循环系统成像，目前已经成功将相关技术应用于脑肿瘤、阿尔茨海默症等脑疾病的精准诊断。



限时进食可逆转高脂饮食带来的日间过度嗜睡

高脂肪饮食 (HFD) 引起的肥胖是一类对患者生活影响极大, 且患病人数日益增多的健康问题。肥胖患者常出现日间过度嗜睡的症状, 其警惕性和注意力显著下降, 生活质量受到严重影响。此前的研究发现, 遗传和 HFD 诱导的啮齿类动物肥胖模型也会表现出在昼夜周期活动阶段过度嗜睡的现象。限时进食 (Time-restricted feeding, TRF) 可以缓解肥胖小鼠的代谢紊乱, 恢复外周组织中的时钟基因振荡, 也可以改善肥胖诱导的睡眠 - 觉醒周期的不规律性。然而, 其潜在的机制仍待阐明。

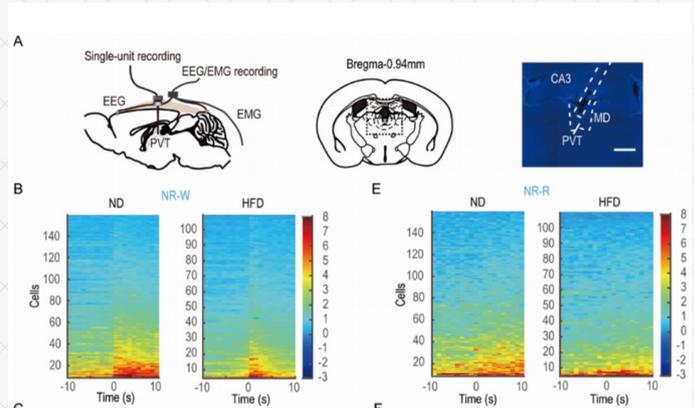
2022 年 10 月 16 日, 浙江大学双脑中心李浩洪团队及华中科技大学张璐颖团队共同通讯在 *National Science Review* 在线发表题为“Time-Restricted Feeding Is an Intervention against Excessive Dark-phase Sleepiness Induced by Obesogenic Diet”的研究论文, 报道了限时进食可改善高脂饮食引起的昼夜周期活动阶段过度嗜睡的新机制。

丘脑室旁核 (paraventricular thalamus, PVT) 横跨整个丘脑中线的喙部长度, 在前后轴上显示不同的功能。它与唤醒、情绪和动机行为的调节有关。PVT 还参与调节摄食行为, 通过能量内稳态循环信号的复杂相互作用进一步调节食物摄入量。以往的研究发现, PVT 对能量平衡非常敏感。低血糖可诱导 PVT 投射到伏隔核的神经元活性升高, 导致直肠效应。相反, 在 PVT 中给药胰高血糖素样肽 -1 受体激动剂会降低这些神经元的活性, 导致厌食效应。

早期对大鼠的研究表明, 与光亮期相比, 黑暗 (大鼠清醒的活跃时段) 期 PVT 中的 *c-fos* (神经元活动的标记物) 增加。PVT 属于丘脑皮层唤醒系统, 接受来自睡眠 - 觉醒调节网络的广泛的兴奋性输入, 激活大脑皮层来引起觉醒。在人类和啮齿类动物中, PVT 的病变可破坏清醒状态的完整性并诱发嗜睡。此外, 最近的研究表明, PVT 也与不依赖于明暗周期的唤醒有关。在持续的黑暗中, PVT 中的 *c-fos* 水平在面对美味食物时也会增加。因此, 研究人员推测每日进食活动也可调控 PVT 神经元的活动, 可能对维持动物昼夜周期活动阶段的清醒非常重要。

本研究验证了高脂肪饮食诱导的肥胖小鼠出现昼夜周期活动阶段过度嗜睡的表现。慢性自由摄取高脂肪食物缩短了小鼠的觉醒时间, 增加了活动期的清醒碎片化程度。自由摄取高脂肪食物会降低 PVT 神经元兴奋性, 破坏 PVT 的突触传递, 影响了神经元兴奋 / 抑制的平衡。

研究发现, 限时进食能预防并逆转高脂肪饮食诱导的肥胖对 PVT 和觉醒的影响。PVT 神经元活性的恢复能延长



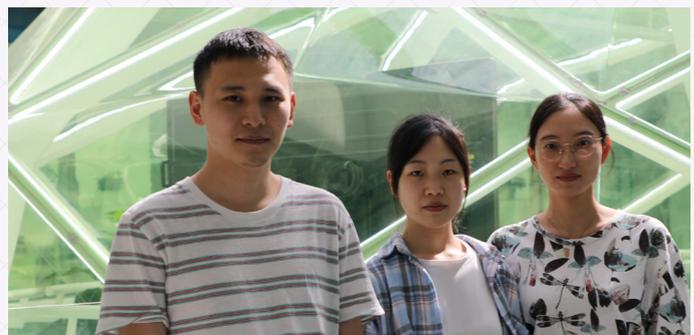
在 PVT 中, 与睡眠 - 觉醒过渡相关的放电被自由摄取高脂肪食物所干扰

肥胖小鼠的觉醒时间, 昼夜周期活动阶段的限时进食可以改善活动期的碎片化觉醒。活动期限时进食还可以缓解高脂饮食诱导的 PVT 突触活性损伤, 且治疗效果与进食 / 饥饿时间有关。这些结果揭示了与肥胖相关的日间过度嗜睡潜在的病理机制, 并为未来临床中患者的治疗提供了一种可能的非药物干预手段。

Wang X, Xing K, He M, He T, Xiang X, Chen T, Zhang L*, Li H*. Time-Restricted Feeding Is an Intervention against Excessive Dark-phase Sleepiness Induced by Obesogenic Diet. *National Science Review*. 2022 Oct 16; online.

李浩洪课题组

致力于研究睡眠觉醒调控的神经环路和相关神经网络振荡的神经机制。课题组揭示了丘脑室旁核为睡眠觉醒的重要调节脑区, 原理性验证了调制唤醒水平对学习记忆的影响, 同时解析了高唤醒刺激诱发的慢振荡形成的神经机制。相关工作以研究论文发表在 *Nature Neuroscience*, *Neuron*, *Nature Communications*, *Current Biology* 和 *Cell Reports* 等著名期刊上。



解析糖代谢关键酶 II 型己糖激酶 调控小胶质细胞功能的新机制

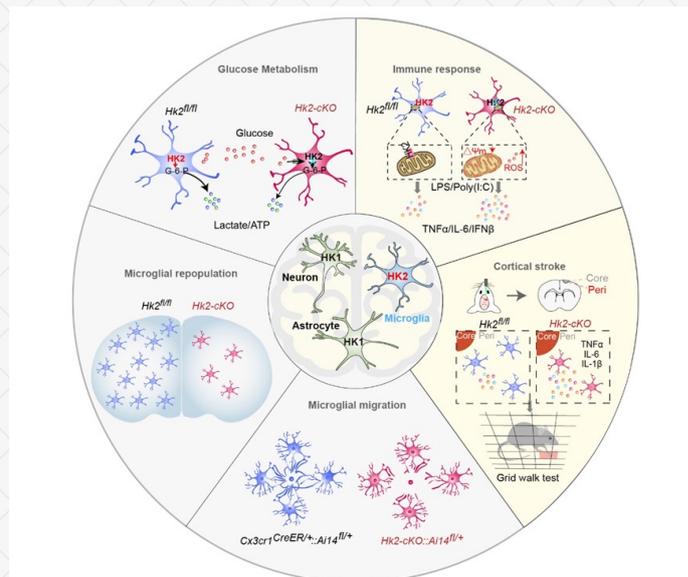
正常大脑的活动需要大量的能量供应，葡萄糖是大脑的主要能量来源。大脑占据了人体 20% 的葡萄糖消耗量。小胶质细胞是中枢神经系统主要的固有免疫细胞，发挥免疫监视的功能。正常脑内的小胶质细胞时刻不停地伸出突起监控微环境变化，对神经系统的稳态维持至关重要。当脑内发生病损时，小胶质细胞发生快速形变、迁移、增殖并启动一系列免疫反应，影响病程的发生发展。我们对小胶质细胞是否具有独特的葡萄糖代谢模式，以支撑其生理病理情况下显著的表型和功能变化知之甚少。

2022 年 12 月 20 日，浙江大学双脑中心、浙江大学脑科学与脑医学学院高志华团队与段树民院士团队在国际知名期刊 *Nature Metabolism* 上发表最新研究成果，揭示小胶质细胞特异高表达的 II 型己糖激酶 (Hexokinase 2, HK2) 在调控小胶质细胞生理和病理功能中的双重作用及机制。

己糖激酶是葡萄糖代谢的第一步关键限速酶。已知哺乳动物组织中的己糖激酶 HK 有 1-4 型。其中 HK1 与 HK2 定位于线粒体外膜上，可直接利用线粒体 ATP 快速磷酸化葡萄糖。HK2 具有两个催化活性的结构域，而其他 HK 只具备一个活性结构域，因此 HK2 具有更高的催化活性。高活性的 HK2 主要表达在代谢旺盛的组织或细胞，如脂肪、肌肉等组织及肿瘤细胞等，而脑组织主要表达 HK1。研究人员通过大规模的数据筛选，发现 HK2 可能特异性表达于脑内的小胶质细胞。利用原位杂交、蛋白印迹和构建报告小鼠的技术手段发现，小胶质细胞的确特异性高表达 HK2，这提示 HK2 可能特异性地调节小胶质细胞代谢及其生物学功能。

通过构建小胶质细胞内特异敲除 HK2 转基因小鼠，团队成员发现敲除小胶质细胞的 HK2，能显著抑制小胶质细胞的葡萄糖代谢、细胞迁移能力和再殖模型时的增殖能力，提示 HK2 在调控小胶质细胞生理功能中发挥重要作用。此外，在缺血模型中，小胶质细胞中敲除 HK2，显著抑制缺血半影区小胶质细胞的增殖，并且诱导缺血组织的炎症水平升高，导致缺血梗死面积增大，恶化小鼠行为，加剧缺血病程的发生发展。进一步研究发现，由于 HK2 定位于线粒体外膜，敲除 HK2 能紊乱线粒体功能，导致线粒体活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增多，进一步诱导细胞炎症反应增强。

该工作阐明了小胶质细胞 HK2 在调控小胶质细胞功能方面的双重作用，包括通过葡萄糖代谢来调节小胶质细胞的运动和增殖能力以及通过与线粒体外膜结合来调节线粒



小胶质细胞特异高表达的 HK2 通过葡萄糖代谢来调节细胞的运动和增殖能力以及通过与线粒体外膜结合调节线粒体活性及免疫反应的双重作用

体活性及免疫反应。该工作解析了糖代谢关键酶 HK2 在小胶质细胞中的作用。此外，研究也发现小胶质细胞中表达的 HK2 在包括帕金森病、阿尔兹海默病等多种神经系统疾病中都出现异常升高，这也为靶向小胶质细胞代谢干预神经系统疾病提供了潜在的潜在治疗策略。

Hu Y#, Cao K#, Wang F#, Wu W, Mai W, Qiu L, Luo Y, Ge W, Sun B, Shi L, Zhu J, Zhang J, Wu Z, Xie Y, Duan S*, Gao Z*. Dual roles of hexokinase 2 in shaping microglial function by gating glycolytic flux and mitochondrial activity. *Nature Metabolism*. 2022 Dec 19;online.

高志华课题组

主要利用光遗传学 / 化学遗传学、神经环路追踪、双光子活体成像、质谱流式、组学分析等多项前沿技术，聚焦小胶质细胞与内分泌神经元，深入探究神经 - 内分泌 - 免疫稳态调控网络在脑疾病中的作用及其调控机制，寻求修复内稳态平衡的关键靶点和手段，为相应疾病的防治提供



解析小脑环路对爬山运动的特异编码

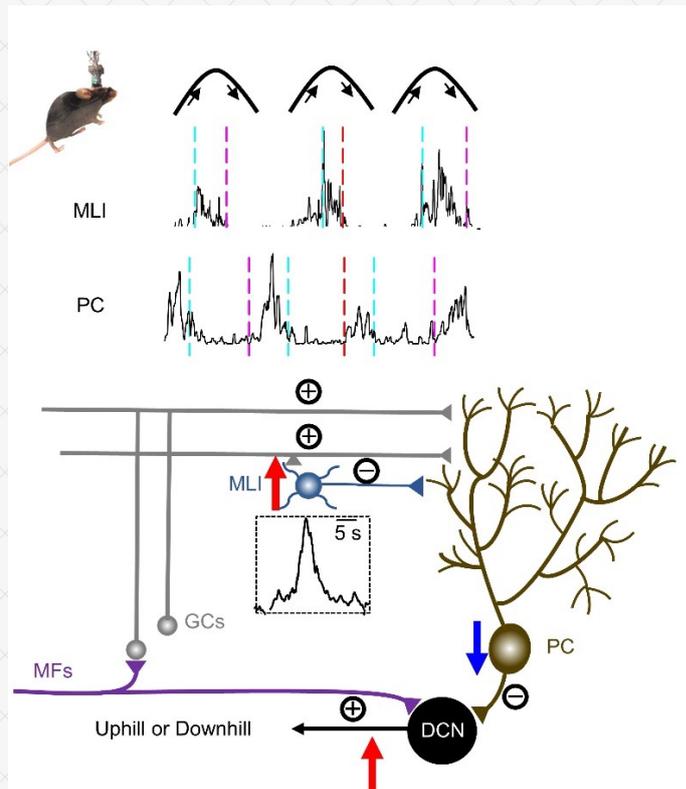
人及动物在三维空间中运动时需要实时感知周围的信息，并且及时调控自身的运动状态从而完成行动的目标。

目前运动相关神经编码的研究主要集中于运动皮层及小脑对肢体运动，或其对二维平面空间内的运动的控制及调控。动物在三维空间中运动更为复杂，比如日常生活中最常见的三维空间中的运动：上、下坡（登山，楼梯攀爬），需要整合视觉、体感、重力及自身的各种信息。其神经编码及其运动形式控制机制的研究还处于空白状态。大量临床和动物实验的证据表明小脑可以接受各种感觉信息的输入，并且调控各种运动行为，如运动步态、手眼运动协调、自主运动的启动、运动准备，并且接受各种感觉信息的输入，我们推测小脑可能是调控三维空间中复杂运动的中枢。

基于以上的技术难题及科学问题，浙江大学双脑中心交叉团队、浙江大学医学院附属第二医院李新建团队联合高丽霞团队、沈颖团队于2022年11月在 *Advanced Science* 在线发表了重要成果。首次实现了小脑中间神经元在自由活动状态下的大规模钙成像活动，并解析在爬山过程中小脑表层微环路对上下坡运动的神经编码机制。

首先，研究人员改进了其团队发明的皮层浅层神经元的成像方法，包括小脑浅层神经元的钙荧光标记、玻璃颅窗的手术等，利用微小的荧光显微镜，在不使用昂贵的棱镜的情况下，实现了在自由活动状态下大规模地对小脑表层神经元进行钙成像记录。随后，研究人员利用此技术研究小脑对上、下坡的编码，发现小脑中间神经元特异编码了上、下坡的整个阶段；并且小鼠的上、下坡运动可以通过小脑的神经活动进行解码。同时，研究人员还发现小脑中间神经元对斜坡的角度有不同的编码方式，包括神经元从平行编码到爬坡的转变、对不同坡度保持相同的编码、对不同坡度表现出编码的增加或减少等。最后研究人员同样解析了小脑皮层的输出神经元浦肯野细胞对上下坡的编码，发现浦肯野细胞在斜坡上运动中显示出神经元活性下降。并且小脑浦肯野神经元整体上对上、下的运动场景进行编码。所以浦肯野细胞在斜坡运动中表现出与中间神经元相互拮抗的活动特征。

研究团队表示，“我们开发出的玻璃颅窗的自由活动的钙成像技术，及我们发现的小脑皮层对三维空间中的复杂运动，特别是对上、下坡的编码的结果非常振奋人心。我们相信此技术为解析小脑运动及非运动功能提供了新的方法；并为小脑相关疾病的治疗及小脑相关的脑机接口的设计提供新的思路。”



小脑微环路对上下坡的神经编码机制

Lyu C, Yu C, Sun G, Zhao Y, Cai R, Sun H, Wang X, Jia G, Fan L, Chen X, Zhou L, Shen Y*, Gao L* and Li X*. Deconstruction of Vermal Cerebellum in Ramp Locomotion in Mice. *Advanced Science*. 2022 Nov 14;e2203665.

李新建课题组

利用小鼠及猕猴作为模式动物解析皮层及小脑在复杂运动及空间导航中的神经环路机制，并研究动物语音及叫声的发育及编码的神经环路。主要研究成果发表在 *Advanced Science* (2022), *Nature Communications* (2022), *Nature* (2018), *Cell* (2017) 等著名期刊上。



小血管：大问题？

皮层微血管环路成像及调控 – 从小鼠到灵长类模型

脑内小血管由脑内的小静脉、小动脉、微动脉和毛细血管等组成，它们与神经元、小胶质细胞等各种脑细胞相互作用，将营养物质和氧气运送到脑内，同时将代谢产物转运等，最终排出体外。小血管功能失调和血液供应不足会对脑组织造成巨大损伤，并诱发脑血管相关疾病和神经退行性疾病。了解脑血流灌注系统及其生理和病理机制，特别是微小血管病变的急性生长和演化过程，对于解析大脑正常功能与神经血管耦合机制至关重要，也为治疗中风和阿尔茨海默症等疾病中出现的血流控制缺陷奠定基础。

浙江大学双脑中心、浙江大学系统神经与认知科学研究所奚望、王菁团队以及浙江大学光电学院钱骏团队利用高荧光亮度的 AIE 探针 DCBT 在猕猴大脑皮层实现了体内深三光子荧光微血管成像，获取了深度达 980 μm 的皮层微血管网络的三维图谱，实现了对皮层下深约 600 μm 的毛细血管血流速度的精确计算。该工作于 2022 年 10 月发表于 *Biomaterials*。

在人类和非人灵长类动物中，血管组织的结构与小鼠截然不同。灵长类动物的大脑皮层在中尺度上存在亚毫米大小的皮层功能柱结构。研究团队假设此类聚集的功能组织对氧气和能量的需求是集中的，这意味着血管供应营养物质和氧气时可能会因这种中尺度功能柱组织而形成特殊结构。依托浙江大学的多学科优势，实验室联合光电学院钱骏教授自主搭建、优化了多光子荧光扫描显微系统，在

高亮度 AIE 纳米颗粒探针的辅助下，首次在猕猴这一非人灵长类模式动物上，实现皮层血管的大深度 (~1000 μm) 三光子荧光显微成像。在此基础上，通过同步采集等手段，保证了猕猴活体成像中荧光信号的稳定采集。利用高效 AIE 探针，研究人员采用静脉注射的方式标记了猕猴血管，并在活体情况下对脑皮层精细至毛细血管的血管结构进行了局部记录，成像深度高达 980 μm 。利用此系统还可以采集血流的动态信息，对不同深度的血流速度进行检测。最后，研究团队通过对血管结构进行信息提取和建模分析，获得不同模式动物（小鼠、猕猴）的血管结构参数并进行了对比。实验结果初步证明了猕猴和小鼠在血管结构分布上具有明显差异：猕猴血管沿功能柱的轴向分布更为明显，而小鼠血管在轴向和横向上的分布都更为平均。研究结果为活体情况下研究猕猴脑部精细结构和功能提供了一个有力的手段，给在更深部脑区进行活体成像和研究提供了可能性。

2022 年 8 月，奚望、钱骏以及严敏（浙江大学医学院附属第二医院）还在 *Small Methods* 上发表一篇标题为“Imaging the deep spinal cord microvascular structure and function with high-speed NIR-II fluorescence microscopy”的文章，该工作基于商用显微镜框架设计和搭建了一套集单光子 / 多光子 / 红外二区 (NIR-II) 荧光成像于一体的多模式成像系统。利用该系统，配合 ICG 标记的血红细胞及 NIR-II 染料，研究团队在小鼠脊髓这一难以成像的部位实

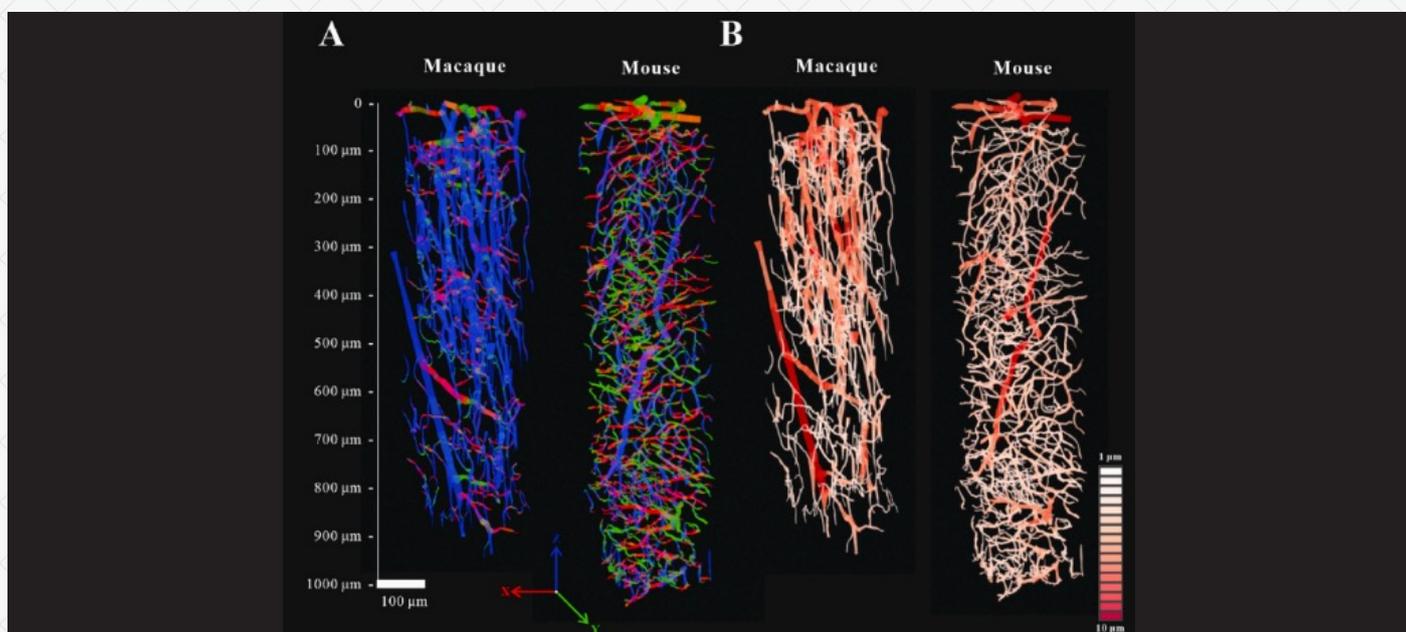


图 1 小鼠与猕猴三光子皮层小微血管成像对比图

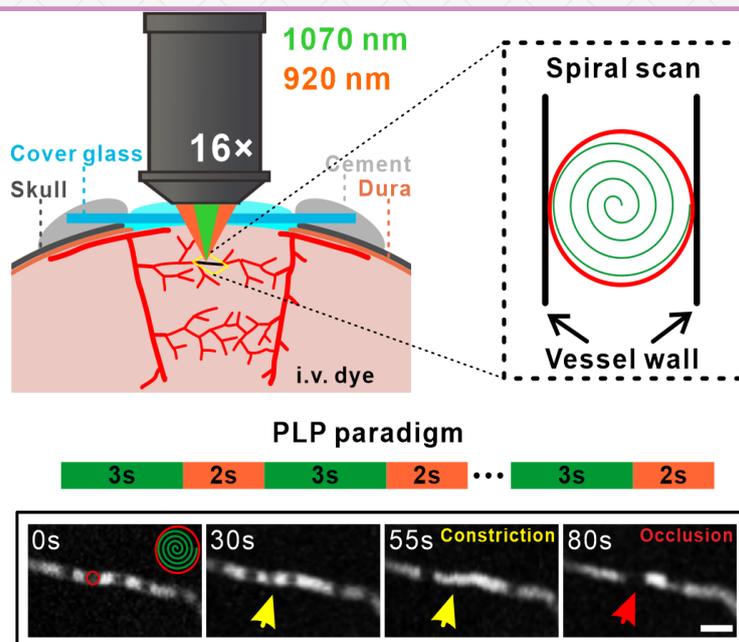


图 2. 精准超快激光诱导血栓示意图

现了脊髓血管的大深度 (~350 μm) 结构成像以及高速流动的血红细胞的监测 (100 FPS), 并通过该成像手段探究了同侧和对侧腿部电刺激过程中脊髓血流速度变化趋势的异同。该技术也能无缝移植至皮层小微血管网络进行快速成像。

为了进一步研究微小血管病变的急性生长和演化过程, 解析疾病中的大脑功能及神经血管耦合机制。2022年10月, **奚望和王菁**团队提出了高度灵活和可重复的精准超快激光诱导血栓法 (PLP), 可实时选择性栓塞皮层小微血管, 成果发表于 *Small Methods*。PLP方法采用 1070nm 激光, 调制为重复螺旋扫描, 用于玫瑰红激发, 实现了快速、精确控制的单个血管的闭塞, 同时结合了双光子成像可实时监测相关血管系统网络变化。此方法提高了单血管栓塞的能力, 尤其是在皮层深部各种血管类型的选择性和精准单血管栓塞的成功率。研究团队利用具有良好组织穿透能力的 1070nm 飞秒激光配合螺旋式扫描在血管腔内 ROI 内以固定高速持续扫描, 保证了扫描区域内玫瑰红激发 ROS 的高效和集中产出, 减少了弥漫性单线态氧产生, 使得光血栓的确切位置变得更精确可控, 同时也减少了光热损伤。PLP方法首次为各种血管类型、大小和深度的血栓提供了灵活的参数并提高了造栓成功率, 同时由于它是精准可控的, 不会对临近组织和上覆血管造成额外损伤或离焦激发, 在清醒动物中也同样适用。总之, PLP方法基于现有商用光学设备提供了一种实用、精确和深度选择的单血管光血栓形成技术, 对于理解健康和疾病中的血管系统功能至关重要。

利用这些小微血管成像技术及栓塞方法, 再加上在静止状态和受刺激状态的皮层中同时进行多光子细胞成像,

将有可能剖析不同情境下的皮层层级定向联系。这些方法为研究大脑皮层微血管对大脑功能的贡献提供了全新的工具, 并将大量 fMRI 工作与单血管和单神经元功能联系起来。

1. Zhu L, Wang M, Liu Y, Zhang W, Zhang H, Anna W*, Xi W*. Precision 1070 nm Ultrafast Laser-Induced Photothrombosis of Depth-Targeted Vessels In Vivo. *Small Methods*. 2022 Oct 26;e2200917.
2. Zhang H, Zhu L, Gao DS, Liu Y, Zhang J, Yan M*, Qian J* and Xi W*. Imaging the Deep Spinal Cord Microvascular Structure and Function with High-Speed NIR-II Fluorescence Microscopy. *Small Methods*. 2022 May 22; e2200155.
3. Zhang H#, Fu P#, Liu Y#, Zheng Z#, Zhu L#, Wang M, Abdellah M, Qian J*, Anna W*, Xi W*. Large-depth three-photon fluorescence microscopy imaging of cortical microvasculature on nonhuman primates with bright AIE probe In vivo. *Biomaterials*. 2022 Oct;289:121809.

奚望 / 王菁课题组

1. 结合多学科交叉优势, 在 2P/3P 平台上开发新的成像工具, 以揭示体内微血管系统的结构和功能; 开发新的活体血管系统调控方法, 如超快激光诱导精准血栓法 (PLP)。
2. 从小鼠到灵长类动物的神经血管耦合机制。利用小鼠模型理解脑小血管疾病以及神经退行性疾病之间的关联; 以及灵长类动物模型中联合 fMRI 检测 BOLD 信号的神经血管耦合机制。



短时立体脑电图癫痫病灶源定位与疗效预测

癫痫是最常见的神经系统疾病之一，影响了全球约7000万人。据统计，至少有三分之一的癫痫患者在接受药物治疗后会产生耐药性，极大影响诊疗效果，因此手术往往是治愈患者的备选治疗方案。给癫痫患者开展手术其成功的关键在于如何准确定位致痫区，并对其安全切除。癫痫发作区作为致痫区的一个重要组成部分，主要是通过颅内电生理信号的监测来确定的。尽管致痫区切除手术已被证明在减少癫痫发作方面有效，但仍有很大的改善空间。

立体脑电描技术 (SEEG) 是一种行之有效且安全的神外方法，用于记录癫痫发作期 / 发作间期的大脑活动。在临床实践中，确定癫痫发作脑区的金标准一般是通过数天甚至数周的 SEEG 监测来捕获多次癫痫发作信号。因此，一种无需长时间的颅内记录，可通过分析短时的静息状态数据来定位癫痫病灶源和预测术后效果的方法将具有巨大的临床价值。

浙江大学双脑中心 / 医学院附属精神卫生中心 (杭州市第七人民医院) 江海腾团队于 2022 年 5 月在 *Advanced Science* 上发表了最新研究成果。该研究突破癫痫诊疗过程需要长期监测癫痫发作信号的限制，通过 10 分钟短时静息状态 SEEG，结合先进的脑网络分析方法和机器学习算法，开发了一种新方法定位癫痫发作病灶区和预测癫痫术后效果，发作病灶区定位准确率达到 90% (图 1)。

在一个由 27 名耐药性癫痫患者组成的队列中，研究团队通过方向性连接计算了短时静息态的信息流，并从功率谱的功率斜率中推测了兴奋 - 抑制比率。研究团队假设，在相对稳定的静息状态下，癫痫发作区和非癫痫发作区之间的多个频率信息流的拮抗可能与被破坏的兴奋 - 抑制平衡有关。此外，其还推测拮抗作用的强度反映了内在的癫痫网络特征，最终与癫痫发作结果相关。结果发现，与癫痫发作区相比，非癫痫发作区的兴奋性更强，主要信息流从非癫痫发作区流向癫痫发作区。癫痫发作区和非癫痫发作区之间静息状态信息流的更大差异与更好的癫痫术后结果有关。通过将平衡随机森林模型与静息状态连通性相结合，研究团队的方法以 88% 的准确率定位了癫痫发作病灶区，以 92% 的准确率预测了癫痫术后效果。

总体而言，此研究表明，短时的静息状态 SEEG 数据可以显著促进癫痫发作病灶区的识别，并可能最终预测癫痫术后效果，而无需长期记录癫痫发作。

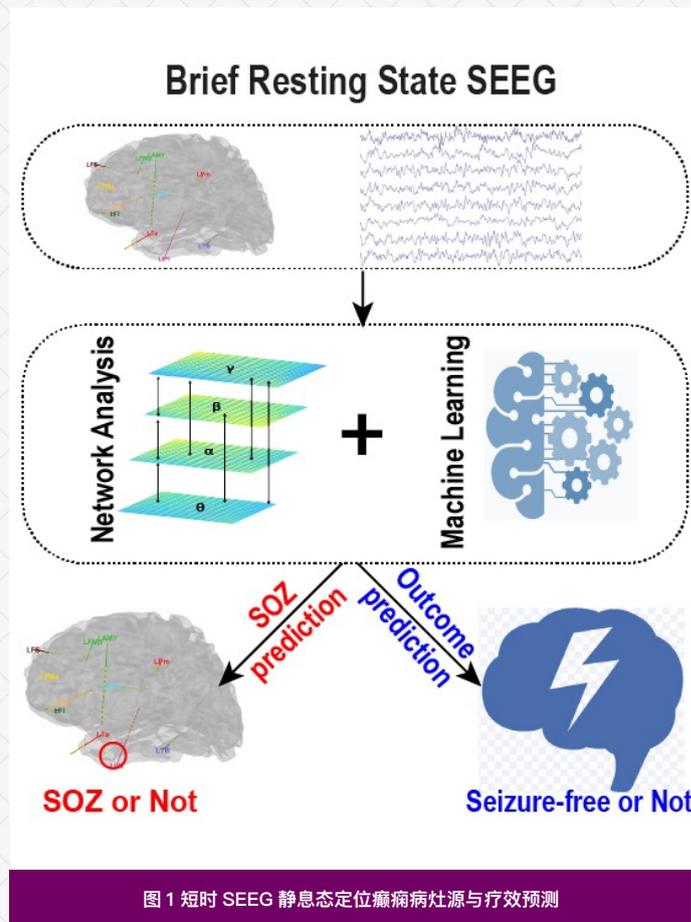


图 1 短时 SEEG 静息态定位癫痫病灶源与疗效预测

Jiang H, Kokkinos V, Ye S, Bagic A, Richardson M, He B (2022). Interictal SEEG resting state activity and connectivity localize seizure onset zone and predict seizure outcome. *Advanced Science*: e2200887

江海腾课题组

长期致力于新型脑信息分析方法的开发、认知与脑疾病机制的探究以及临床转化。实验室的研究主要利用多模态脑功能成像 (脑磁 / 脑电 / 颅内电极 / 核磁共振)，结合实验、机器学习与神经调控技术来研究认知和脑疾病 (抑郁症 / 癫痫)，以此来促进系统神经科学的发展和转化应用。



灵长类视皮层 V1、V2 区中功能柱尺度下的基础连接框架

结构决定功能。人类和非人灵长类动物大脑皮层的特点是具有亚毫米级的功能区（称为“功能柱”）。然而，人们对于由这种功能节点构成的网络仍知之甚少。为了探索上述网络，Anna Wang Roe（王菁）教授团队研发了一系列新方法，通过刺激猕猴皮层内和皮层下的单个亚毫米级节点，在局部和全脑范围绘制由单个节点激活引发的介观尺度脑网络。基于以上方法，研究团队发现，脑内网络具有高度的组织性、特定性和稀疏性。研究数据表明，在大脑中存在位于单个脑区内以及不同脑区间的微网络，此类微网络使功能区能够实现信息汇集、分散、整合等基础功能。

2022 年 7 月 11 日，浙江大学双脑中心、浙江大学系统神经与认知科学研究所王菁和胡嘉明团队在国际知名期刊 *Current Biology* 在线发表题为“Functionally specific and sparse domain-based micro-networks in monkey V1 and V2”研究论文。

猕猴大脑皮层由数以亿计的神经元组成，这些神经元构成了数以万计的功能柱结构，每个功能柱结构中包含了约数万个神经元。先前的解剖学证据表明，某一个功能柱内的神经元（这些神经元具有相似的功能特异性，例如偏好某一颜色、朝向、运动方向、深度信息等）倾向于与其他具有相同功能特性的功能柱产生连接。研究团队提出假设：这些相互连接的功能柱组成了大脑中的“柱状结构微网络”，而这些微网络可被视为视皮层中连接的基本单元。

为了验证这一假设，研究人员采用了一种能够在体研究功能柱尺度下功能连接的方法。研究团队开发了一种局部电刺激方法，利用该方法能激活单个功能柱，并通过内源信号光学成像，找寻到皮层中与刺激位点存在连接的其

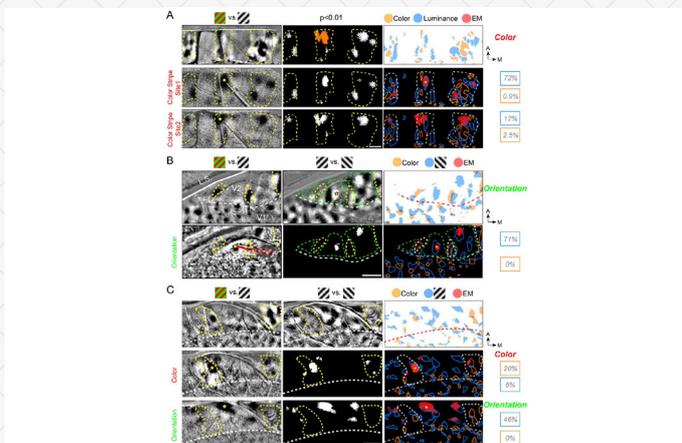


图 1. 电刺激 V2 引发的皮层特异活动。A—C. 刺激不同的 V2 功能条带，激活不同的皮层连接区域 (A. 颜色条带；B. 朝向条带；C. 颜色和朝向条带)。

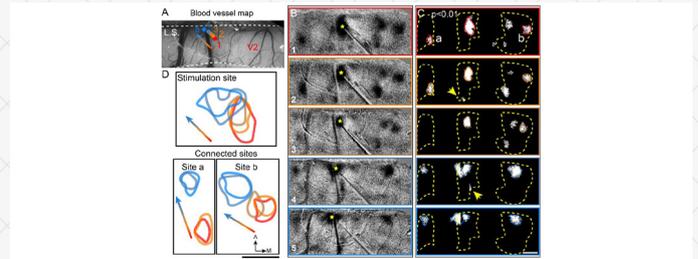


图 2. 依次刺激皮层中连续位点，激活的连接位点也随之发生连续变化。

他功能柱（如图 1 所示）。当刺激猕猴视皮层 V2 区时，研究人员发现在皮层中确实存在一种“柱状结构微环路”，这些环路可以整合局部脑区内（如 V2 内部）以及脑区间（V2 和 V1 之间）信息。它们普遍存在于处理颜色和朝向信息的网络中。此外，研究团队发现激活的微环路随着刺激位点的变化而改变（如图 2 所示），即网络具有空间拓扑性。

基于这些数据，研究团队认为大脑中存在一类基本的微网络单元，它们在不同的视觉感知功能中是共通的，而大脑的主要框架则是建立在这些基本的微网络单元之上。研究结果提示在灵长类动物大脑中存在一种基于功能柱的连接框架，同时也为构建全脑网络提供了新的约束条件。这些发现推进了我们对灵长类大脑中网络结构的认识。

Hu JM, Roe AW (2022) Functionally specific and sparse domain-based micro-networks in monkey V1 and V2. *Curr Biol*, 32(13):2797-2809.e3.

Anna Wang Roe 王菁课题组

长期致力于探索灵长类大脑，寻找新的理论用以解释大脑功能。团队的研究成果将对神经科学、医学、人工智能以及神经形态学等领域产生深远影响。团队的主要研究方向包括：1) 结合 7T fMRI、光学成像、局部刺激手段研究非人灵长类的介观尺度脑连接组；2) 清醒行为猴中央凹对应脑区的视觉认知研究；3) 幼年猴的杏仁核相关网络发育研究；4) 定向介观尺度的脑机接口技术开发（包括电生理、光学成像、MRI，局部光、电刺激，磁共振物理）。实验室希望能与人工智能领域，光电工程领域，计算神经科学领域的团队开展广泛合作，共同推进双脑研究。



脑与脑机融合前沿科学中心 学术年会顺利召开

学术年会

聚焦学科交叉，共享学术盛宴。11月4日，2022年度脑与脑机融合前沿科学中心学术年会在浙江大学紫金港校区隆重开幕。今年的学术年会继续聚焦多学科交叉融合，会议内容涵盖精神疾病、胶质瘤、脑机智能和类脑计算等众多前沿领域。大会特别邀请了良渚实验室和浙江大学求是讲席教授徐浩新出席并做客双脑中心大讲堂，聚焦生物医学转化应用领域，激发青年科研人员对生物医药行业的无限创想。青年博士论坛中，多位来自不同领域的优秀博士后进行了成果分享，展现出蓬勃的新生力量；近两年新加入双脑中心的优秀PI们也进行了工作展示与汇报交流，带来了多样的启发和见解。与会专家和同学们在会中深入思考并踊跃交流，促进了各研究中心进一步开展交叉合作。

习近平总书记在党的二十大报告中强调，必须坚持科技是第一生产力、人才是第一资源、创新是第一动力，深入实施科教兴国战略、人才强国战略、创新驱动发展战略，开辟发展新领域新赛道，不断塑造发展新动能新优势。双脑中心积极对接国家战略，用实际行动和丰硕成果推动了我国脑与脑机融合科技领域的蓬勃发展。在接下来的道路上，双脑中心将继续踔厉前行，锚定中国“脑计划”的新坐标，加快推进跨学科交叉研究进度，在原始创新和创新成果产出等方面持续发力，围绕生命健康科创高地战略目标，持续深化改革，大胆探索创新，实现新的突破！

2022年度脑与脑机融合前沿科学中心学术年会



2022年11月4日

科研进展



- 发表论文 **179** 篇
其中在 *Nature*、*Nature Neuroscience*、*Neuron* 等期刊发表高水平论文 **68** 篇。
- 新增科研项目 **42** 项
其中“三重”项目 **30** 项，牵头立项 **4** 项“脑计划”项目。

人才培养

- 获批海外优青人才项目 **5** 人，申报获批率达 **63%**。
- 新增国家杰青 **1** 人，国家优青 **1** 人，“万人计划”青年拔尖人才 **1** 人。

荣誉奖项



浙江大学 2021 年度十大学术进展



世界杰出女科学家奖

全国三八红旗手标兵

浙江省自然科学奖
一等奖



第十一届“三育人”教书育人标兵

双脑中心大讲堂

2022 下半年



徐浩新

浙江大学基础医学院院长
美国密歇根大学生物学系客座教授

2022 年 11 月 4 日

Molecular physiology of lysosomes

溶酶体运输、降解或输出功能障碍会导致超过 50 多种人类疾病，这类疾病被统称为溶酶体贮积症 (LSD)。新的证据表明，常见的神经退行性疾病如阿尔茨海默病和帕金森病也是溶酶体 (功能障碍) 疾病。徐教授团队建立了一个独特的研究方法理解溶酶体细胞生物学，以及溶酶体与 LSD、常见神经退行性疾病之间的关系。该方法将通常用于研究细胞膜离子通道的电生理学和成像方法与通常用于了解细胞器功能的分子和生化方法相结合，得益于此，他的团队成功鉴定了 8 个溶酶体离子通道，并确定了他们各自的内在激活通路。



马秋富

西湖大学讲席教授
西湖大学系统生理和生物电子医学研究中心主任

2022 年 11 月 18 日

躯体感受系统的架构及其对疼痛研究的意义

疼痛是多种疾病所伴有的常见的临床症状，然而疼痛研究目前面临着转化危机。马秋富教授一直致力于研究疼痛通路，课题组前期工作解析了中医针灸抗炎镇痛的神经理论，本期大讲堂，马教授与大家探讨了躯体感觉系统在解剖和功能架构上的分离和相互作用：它一方面可用于检测外部威胁，另一方面也能用于监测身体内部的完整性。错误地使用行为分析是导致疼痛转化成功率低下的原因之一，使用和优化传统针灸治疗等方法解决导致冗余疼痛通路的疾病根源可能有助于转化。

医教研并行引领精神专科发展

李涛院长专访

您长期从事精神分裂症的基础和临床研究，精神分裂症有何特点，它与其他常见的精神疾病如抑郁症、焦虑症等相比有何不同？

李涛：精神分裂症和抑郁症、焦虑症、双相障碍等在临床上都是常见精神疾病。和抑郁症相比，精神分裂症的患病率相对较低，大约在 0.5%-1%。精神分裂症属于重性精神障碍，精神分裂症的患者常常有幻觉、妄想等精神病性的症状。

精神分裂症的典型特点主要包括思维障碍，如出现被害妄想；精神分裂还表现出认知障碍，如注意力、记忆力问题，在执行功能方面也可能出现异常；此外，精神分裂症也表现出情绪问题，这既包括了和抑郁症类似的情绪低落，也有一些患者表现出和抑郁症显著不同的情感淡漠，如社会交际的障碍，有些患者可能不和任何人交往。极少数的患者有冲动攻击行为，常常是由于幻觉和妄想等精神病性症状诱发的。

目前关于精神分裂症的研究主要有哪些亟待解决的重要问题？

李涛：精神分裂症的研究已经有了一百多年的历史，但是我们对于它的发病原因和机制仍然是不清楚的。随着技术的进步，特别是近 30 年来对精神病研究的关注上升，目前认为精神分裂症和神经发育高度相关，是一种神经发育相关疾病。神经发育疾病有显著的遗传背景，因此精神分裂症的遗传度可以达到 80%，也是一类遗传病。值得注意的是，神经发育疾病不止是遗传疾病，胎儿在母亲体内、以及出生后的环境因素，包括社会因素，也会显著影响神经发育。因此，遗传和环境交互的作用是精神分裂症发病机制研究的一个重要问题。当然，也有研究发现精神分裂症的患者进入中老年后，大脑会发生快速的退行性改变，因此精神分裂症也可能和神经退行性改变有关。

但是，目前的临床诊疗体系还没有把这些神经生物学上发现的改变纳入。和其他精神类疾病类似，目前对于精神分裂症的诊断还是一种基于现象学的诊断，即将幻觉、妄想等典型症状作为诊断依据，但是我相信，在不远的未来，就会有一些相关的标记物可以在临床诊断上得到应用。



● 李涛教授，获有精神病学与精神病遗传学双博士学位，博士生导师。现任浙江大学医学院附属精神卫生中心（杭州市第七人民医院）院长，浙江大学医学院求是特聘教授。国家杰出青年基金获得者，国务院政府特殊津贴获得者。

多年来致力于常见精神心理疾病的临床诊治和病因学研究。在常见精神疾病分子遗传病因学和精神疾病生物表型研究方面开展了大量的工作，为揭示精神疾病的病因、发病机制，建立精神疾病的客观生物学诊断标记，开展个体化治疗提供了重要的科学依据。先后主持了数十项国家级和国际合作课题，发表 SCI 研究论文 300 余篇，主编或参编专业教材和参考书籍多部。

您提到遗传因素是精神分裂症发病的重要原因，您也一直致力于寻找精神分裂症的遗传密码，基因对精神分裂症的发病具体有何影响，这方面的研究还有哪些挑战？

李涛：我们团队近二三十年来一直在开展精神分裂症的遗传研究。早期只能从一些候选基因入手进行研究，但是近十余年来，随着技术的发展，我们可以从全基因组的角度来开展研究。目前认为精神分裂症不是一个单基因疾病，没有所谓的致病基因。和精神分裂症相关的基因突变有两类：一是常见变异，这类变异在人群中频率较高，虽然每一个位点起到的作用较小，但是这些突变的累积效应可能导致人群对精神分裂症易感性增加。目前已经发现了数百个常见的突变位点，但是这些突变的积累如何导致精神分裂症的发病风险上升，目前还不太清楚。另一类基因突变被称为罕见变异，这些变异在人群中频率很低（不到1% - 1%），一旦出现了这些突变，罹患精神分裂症的概率就非常高。

随着技术的发展，现在有快速且经济的手段用于发现人群中的基因变异，通过多中心合作，也可以建立庞大的队列研究。这些原来困扰我们的问题已经逐步得到了解决。我认为当前研究中最重要的是我们应该如何定义精神分裂症。遗传学研究首先需要明确所研究的疾病表型（phenotype），并进行相关基因分析，但是目前对于精神分裂症的诊断缺乏客观的生物学指标。所以，我们找到的易感基因指向的可能只与精神分裂症中的某些表型相联系，而并不针对整个疾病。因此我认为后续的研究应该对精神分裂症的患者进行细分，分析不同亚型患

者的遗传基础。只有具有较好的同质性，我们才能更好地确定这些表型背后的遗传因素。同时，这也需要神经影像、神经生物学研究技术的发展，帮助我们用更客观的手段进行疾病病因和发病机制的分析。

环境因素对精神疾病有哪些影响，和遗传的关系是什么？

李涛：环境因素和精神疾病有着密切联系。环境因素包括社会发展、个人生活遭遇、重大事件等，它们会影响人的心理精神状态，从而影响精神疾病的发生发展。

我们最近进行了一个综述工作，希望分析中国大陆30年来的社会环境变迁对大众心理健康的影响。在这个过程中，我们发现大多数的研究都是动物研究，对于人的研究非常有限。国际上的一些研究关注了这个问题，但是也没有很好地解释环境因素和遗传因素的因果关系。目前研究发现环境因素通过影响基因的甲基化等表观遗传修饰影响了基因表达水平，但是这些研究也是主要以动物研究为主。目前开展基于人的研究还是比较困难，因为这既需要尸检样本，也需要患者生前环境信息的收集，目前用来确定环境因素的检测外周血等手段，其准确性需要进一步讨论。

您近期的工作也关注到了脑连接组对精神分裂症的影响，这些研究对精神分裂症的诊疗有何帮助？

李涛：以往认为精神分裂症等精神疾病没有显著的器质性病变，区别于卒中、癫痫等有显著器质性病变的神经

疾病。但是近几十年来相关研究和技术的飞速发展使我们了解到精神分裂症患者的神经系统可能也发生了改变。例如，通过核磁共振技术，我们发现精神分裂症患者的大脑结构和功能连接等变化。最初我们只能比较患者的脑结构，例如某一个脑区的大小差异等。近些年，核磁共振的分辨率越来越高，除了结构研究，研究人员也开展了功能连接研究，即一个脑区和另一个脑区的功能连接，发现精神分裂症患者的功能连接也发生了显著改变。我们希望通过大脑结构和功能连接的分析，去揭示精神分裂症患者中不同的脑区或功能连接改变。当然，目前的影像学还达不到分子细胞水平，但是可以结合遗传学等手段开展研究，更好地解释遗传因素的分子机制。脑影像学的改变能够作为一种介于基因和疾病表型的中间表型，帮助我们去解释遗传因素如何导致临床症状的出现。我认为这方面的研究对于推动精神分裂症分子机制的研究有重要意义。

您提到了精神分裂症患者存在不同的亚型，这是否也给临床治疗带来了困扰？应该如何解决这一问题？

李涛：这确实是目前精神分裂症治疗的一大难题。目前大部分精神疾病类药物都作用于多巴胺系统，这导致了我们的临床治疗的前推性，即首先假定患者多巴胺系统出现障碍，这就导致了我们的治疗只对一部分患者有效。我们缺乏个体化的治疗，所以我们现在做精神分裂症的研究强调精准化和个体化。如果在治疗之前，能够根据遗传或影像学等方法对患者进行分类，我们或许就能发现对于治疗敏感和不

敏感的患者，在基因背景或影像学层面存在差异。目前，药物研发领域也在分析那些对常规治疗不敏感的患者，希望找到适合他们的靶点。

作为精神科的专门医院，您认为杭州七院和综合性医院的精神卫生科承担的责任有何不同？

李涛：就我个人来说，一直没变的是扮演医生、老师、研究者这三个角色。我之前工作的华西医院是一所综合医院，它的精神科也是在全国排名前列的；规模大，负责精神疾病常规诊断治疗，像精神分裂症这样的重性精神障碍也能够进行诊治。综合性医院精神卫生科与专科医院相比，最大的特点是在临床上的不一样，会经常进行联络会诊，与其他科室进行交流。杭州七院是精神疾病的专科医院，规模也很大，在治疗精神疾病常见疾病和疑难重症具有丰富的经验。七院于1954年建院，从去年开始正式成为浙江大学医学院的附属医院，目前我们处于一个转型过程，希望向研究型医院发展，为此我们也引进了许多年轻人才，把临床和基础连接起来，在精神疾病的早期发现、精准诊断和治疗、以及疾病病因和发病机制的研究等方面有所突破。

七院作为浙江省内最大的精神心理疾病专科医院，开展了心理健康宣教等社会服务工作，这部分的工作有何意义？

李涛：目前公众对于精神心理疾病的认识仍旧不足，加大科普宣教的力度能够让公众对我们有更多的认识，为公众提供寻求服务帮助的途径。另外让公众了解专业信息，也可以让他们进行心理健康自我评估。如果个体的心理健康处于一种亚健康状态，有相当一部分人可以通过自评和寻求咨询帮助的方式来进行调整，也就是所谓的心理保健，就好比糖尿病患者确诊前可能处于一种临界状态，通过加强运动、控制饮食的方式就可以避免患病。精神层面也是类似，希望未来公众可以通过一些干预手段来预防精神疾病的发生。

七院承接了脑机调控项目，可能会给精神疾病诊疗带来哪些改变？

李涛：脑机调控在精神疾病领域不管是检测还是治疗，都是非常前景的。目前精神疾病的治疗手段主要分为三大类：药物治疗、心理治疗、物理治疗。物理治疗的一些手段技术即与脑机调控有关。目前对一些难治性疾病例如某些抑郁症和强迫症也有采用无创或有创的脑机调控治疗方式。比如声、光、电来对大脑功能进行干预和调整。

目前脑影像技术进展较快，我们希望通过对患者发病部位进行个体化的定位再结合物理治疗，也许可以为个性化的物理治疗提供制订方案的依据，以此来达到对不同患者起到更好的效果的目的。

浙大脑机重点实验室，脑机技术除了调控之外还有哪些可能对精神疾病诊疗领域有帮助？

李涛：在脑机调控的领域，更多的是需要交叉学科的帮助来突破，真正整合不同技术来解决临床问题。比如说工科、计算机领域中有一些前沿技术，医生不一定了解，但需要临床医生来提出临床问题。目前最难得的是交叉型人才，浙大现在的培养模式我认为就是非常好的，神经外科与脑机专家的合作已经开始取得了一些成果，和精神科的合作也正在开展，大家需要更多的磨合，多在一起交流。七院现在也已经建立了研究性病房，如果有一些新的技术需要实际应用到临床，我们也非常愿意进行合作。

LITAO

学科交叉聚力助推精神疾病研究

胡少华主任专访

您在双相障碍的诊疗方面进行了大量的临床和基础研究工作，双相障碍是一种什么样的精神疾病，有何特点？

胡少华：双相障碍和抑郁症同属于情感障碍，早些年对这些情感障碍类的精神疾病没有过多的区分，但是近年来随着生物研究的发展，发现双相障碍的发病机制和抑郁症有很大不同，临床上的表型、预后转归、用药等都和抑郁症不同。因此，从2013年开始，国际上通用的精神疾病诊断与统计手册（第五版）(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5，简称DSM-5)已经将双相障碍和抑郁症进行了分类诊断。

近期我们和浙江大学公共卫生学院的宋培歌教授合作，对世界卫生组织公布的疾病负担数据进行了二次分析，我们发现，从1990年到2019年，双相障碍的患病率虽然稳定在0.49%左右，但是随着全球人口的增长，病人人数是增加的。此外，我们用伤残调整寿命年(disability adjusted life year, DALY)来评判双相障碍的疾病负担，它反映了受疾病困扰损失的“健康寿命”和早亡两部分。我们发现，双相障碍的疾病负担是呈上升趋势的，这很可能与目前双相障碍的患病人群主要是青少年相关。总的来说，双相障碍在临床上表现为高复发、高致残、高自杀、慢性化的特点。同时，I型双相障碍有遗传性，往往是终身患病。

目前的双相障碍诊疗面临哪些挑战？

胡少华：首先是高误诊率和漏诊率。因为双相障碍的表现形式是多样的，双相障碍的早期表型往往为抑郁、强迫行为或进食障碍等症状，精神科医生无法准确识别，很容易误诊。一些躯体症状明显的病人也有可能去其他科室就诊。因此，有些队列研究指出，双相障碍需要8-10年才能被明确诊断。临床上面临的第二个挑战是诊疗手段不够。一方面，双相障碍容易复发，单纯的药物控制效果不佳；另一方面诊疗不够精准，有些患者用药之后出现副作用、反复等。

您近期的工作主要关注了肠道菌群在双相障碍中的作用，您是如何想到从肠道微生态的环境入手去解析双相障碍的？

胡少华：我认为我们不能把精神疾病简单地当作一个神经系统疾病来看待。事实上包括双相障碍、抑郁症、精神分裂症等精神疾病的致死原因，很多都是心脑血管疾病。这是由于精神疾病导致的全身炎症状态、代谢紊乱、免疫紊乱等。此外，很多精神疾病往往伴随着其他系统的共病，例如，60%的双相障碍的患者会共病代谢综合征。所以，我更倾向于把精神类疾病当作一个全身性的疾病。要全面理解精神疾病的生物学机制，就不能只盯着大脑发生的变化，必须从全身的

● 胡少华，浙江大学精神病学教授，主任医师，浙江省万人计划科技创新领军人才，浙江省高层次人才医药创新人才，浙江大学临床拔尖青年人才A类。浙江大学医学院附属第一医院精神卫生中心负责人（科主任）。

角度去看。因此，我们从2016年就建立了双相障碍的研究队列，收集血液等多组学的生物样本。

我们团队从2016年起关注肠道菌群，那时肠脑轴的概念刚刚兴起，我们也恰好关注到了双相障碍的患者在抑郁发作时，肠道菌群发生异常。我们就沿着这个思路，发现了一些很有意义的现象，例如双相障碍的患者的肠道菌群结构发生改变，多样性下降等。与此同时团队也开展了一些功能性的探索，我们将双相障碍患者的肠道菌群移入小鼠的肠道，后期我们发现这些小鼠也出现了双相障碍的表型。

您当前在双相障碍的肠道微生态研究中主要关注哪些课题，他们对双相障碍的诊疗有何帮助？

胡少华：我们目前希望鉴别出一些与双相障碍特殊相关的单菌，明确它们在双相障碍中扮演的角色，进一步阐明它们对神经精神系统的病理机制。例如我们最近关注到的一个单菌，它在双相障碍的患者体肠道内异常升高，经过治疗后降低，我们猜测它可能会刺激肠壁下的巨噬细胞，释放一些趋化因子入脑，继而影响关键脑核团及神经环路的功能。

这些研究有望为双相障碍的早期诊断



提供准确的标志物。我们和北京安定医院合作建立了一个队列，合并比较了双相障碍抑郁发作和抑郁症患者的肠道菌群，发现他们的菌群有类似之处，也发现了一些特征性差异，如果未来这些成果能够转化，肠道菌群将为精神疾病的鉴别、预测提供有力的科学证据。我们还比较了接受了常规治疗的双相障碍患者中，治疗有效的患者和治疗无效的患者肠道菌群结构，也有一些有意思的菌群结构特征。未来通过这方面的研究，我们可以利用肠道菌群来对药物的疗效进行预测。

您经常在短视频平台发布一些科普的小视频，您认为对精神科医生来说，面向大众的科普工作是否也是工作的重要一环？

胡少华：我觉得精神卫生也是一个公共卫生问题，例如对于抑郁症来说，一个抑郁症患者至少对他身边的6个人产生很大的影响。因此，对于精神疾病来说，一级预防尤为重要。从医生的角度来说，这也是社会服务工作的一部分，我制作短视频，一方面做一些疾病的宣教，更多的还是希望防病未然，帮助成年人和青少年应对生活中的压力。

您提到了一级预防，对于大众来说，有哪些能做的？

胡少华：对于一些有家族遗传史，精力旺盛型或边缘型人格的高危人群，早期的预防非常重要。因为情感障碍的症状一旦发生，患者的情绪就会非常脆弱。对青少年来说，我们希望家长能够发挥作用，去理解和引导孩子的认知，而对于青少年自己，我们希望尽量减少负性情绪，建立完善的自我认知和自我评价。提高抗压能力也十分重要，我们希望青少年能够有多元化的压力排解方式，能够主动寻求

帮助。对于高危人群，我们鼓励他们建立一种规律性的作息，因为双相障碍等精神类疾病一个显著的特征就是生物节律紊乱，生活作息不规律很容易引起睡眠、饮食、情绪等多方面的问题。很多有精神疾病倾向的人群往往表现出冒险性和冲动性，因此，生活上的计划性和预见性十分重要。

您认为在精神卫生这个学科未来的发展方向是怎样的？

胡少华：其实我刚入行的时候，社会大众，包括领域内其实不太重视精神卫生科的发展，很多病人对精神卫生科存在误解，他们宁愿去神经内科就诊。但是近些年，随着社会认知的变化，大众对精神类疾病的认识不断加深，不再忌讳谈论精神类疾病。再加上新冠疫情以来，焦虑等疾病的患病率增加。总体来说，精神卫生科的社会需求是逐渐增高的，有很大的发展潜力。习近平总书记也说，没有全民健康，就没有人民的小康，心理健康在提升个人幸福感，在构建大健康体系中都是非常重要的。但是我们也看到，传统的精神卫生都是基于症状学和心理学派发展起来的，从生物学的机制去解释精神类疾病，起步较晚，认知也有限，我们需要生物学提供一些客观的指标来帮助精神卫生疾病的诊疗。

您认为在精神卫生这个学科未来的发展中，有哪些技术值得关注，他们可以带来哪些改变呢？

胡少华：一是人工智能和类脑计算。它能够辅助精神疾病的诊断。例如，利用情绪识别的技术，可以捕捉患者的微表情，对传统的谈话问诊有很好的补充参考作用。在精神疾病的康复过程中，社会功能的康复尤其重要，VR技术也可以提供一些实际场景，帮助患者进行这方面的康复。

第二个值得关注的领域是神经调控，我们也在进行很多相关的工作。例如机器人导航的重复经颅磁刺激(rTMS)，它可以利用机械臂进行自动导航；我们也和双脑中心的王跃明、斯科教授合作，开发深部脑区电刺激(DBS)相关的技术。这些技术都有非常广阔的前景，但是它们的实现一定是基于我们对于精神疾病的表型及其神经机制的充分了解，只有这样才能使精确干预成为可能。

还有免疫治疗也是一个重要的发展方向。我们最近和浙江大学基础医学的陈伟教授进行合作，发现外周的巨噬细胞亚群在双相障碍和抑郁症案例中存在差别，未来针对这些特征的免疫治疗是很有前景的。之前也有研究报道，利用肿瘤坏死因单抗治疗难治性抑郁症的病人，我相信对于某些精神障碍，包括双相障碍，免疫治疗或许是一种非常有前景的治疗手段。

您认为双脑中心提供了一种什么样的科研模式，这对您的临床科研工作有哪些帮助？

胡少华：我刚才也提到，在神经调控领域，我们和双脑中心有着广泛的合作。我们和王跃明教授合作的DBS项目在去年11月份招募了一位20年病程的难治性抑郁症患者，我们通过植入电极间歇刺激外侧缰核，明显改善了他的抑郁症状。这个项目已经进入第二轮，我们对双相障碍的患者进行相关的尝试。

另一方面就是和基础研究的合作。一些在基础研究上发现的药物，可以快速地进行临床验证，临床上出现的副作用等问题又可以进一步反馈，再回到基础研究层面进行优化。我们和双脑中心的胡海岚教授就正在开展这种模式的合作，这种合作是非常必要且高效的。

老年精神疾病的挑战与突破

陈炜主任专访

您为什么选择从事老年精神疾病研究，在这一过程中您有哪些体会？

陈炜：我从1994年开始从事老年精神疾病的临床诊治工作，在不长的时间里碰到两个案例对我触动比较大。第一个是当时在杭州市第七人民医院的一个病人，她在大型医院被诊断为失智症（通常叫“痴呆症”），病情时好时坏：好的时候能完成基本的日常生活，坏的时候连吃饭和大小便都不能自理。经过详细的检查诊断为抑郁症，经过90多天的住院治疗恢复如常人，还能照顾丈夫的日常生活。第二个是位阿尔茨海默病（AD）患者，来我这里看的时候，他连大小便都会站着拉出来。经过一段时间的治疗后，有一天家属告诉我病人的病加重了，除了常常要往厕所跑，还会咬、踢拦住他的家人。经过仔细询问，我认为病人有上厕所的需求，由于没有表达能力，导致攻击行为。因此建议他的家人改建厕所方便他的行动，防止摔倒，很快病人的冲动攻击症状就很少发生了。这两个案例对我触动非常大，让我认识到，老年精神医学诊断、治疗的特殊性，例如对老年AD患者治疗效果的评估方法需要改变，经过调整的诊治结果对病人、家属而言意义重大。随着中国人口老龄化的加剧，老年人群体越来越庞大，社会对老年精神疾病治疗的需求会越来越大，但我国目前从事老年精神医学的医生是非常不足的。

老年人精神疾病有哪些特点，在诊疗上目前面临哪些挑战？

陈炜：在我看来，跟普通精神疾病相比，老年人精神疾病有很多不一样的特点。第一，是治疗方面，相对于年轻人，老年人的体脂率会增加，在治疗时医生要考虑一些脂溶性药物的蓄积问题。第二，老年人通常会有更多的躯体疾病，药物相互作用、不良反应就会增加。第三，就是老年人的敏感性会下降，在某些精神疾病的诊断上，老年人的症状可能会没有那么典型，容易误诊。第四，一些老年人常见的疾病，如失智症、帕金森病，早期都可能表现出与精神症状相混淆的临床特征，没有从事过老年精神疾病严格训练的医生，可能出现诊断、治疗与管理不当等诸多问题。还有就是老年人的社会关系、成长生活背景都和我们年轻人有很大不同，这也造成了老年人心理上的一些特别反应，比如老年人常会遇到的丧偶问题、喜欢囤积东西等等。此外，不同的文化背景导致了很多国外的老年精神疾病诊

断方法在国内并不完全适用，比如国外用来测量认知损害的蒙特利尔认知评估（MoCA）量表，国内老年人有很多条目无法很好完成，容易使正常认知的老年人被误认为有认知障碍，导致过度干预。因此，我带领团队结合国内老年人的生活、文化背景编制了新的量表（轻度认知损害筛查量表，sMCD），并获得国家发明专利，得到了广泛的应用。总的来说，从事老年精神疾病的诊治对医生的要求更高，它需要医生更全面地考虑老年人的特殊社会生活背景、心理、身体特点等，也需要医生综合掌握多方面、多领域的知识。

● 陈炜，浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科主任，二级主任医师，教育部高等学校精神医学专业教学指导委员会委员，中国老年学与老年医学学会精神卫生分会副主任委员，中华医学会心身医学分会常委，浙江省医学会心身医学分会主任委员，浙江省医学会精神病学分会候任主任委员，浙江省住院医师规范化培训基地精神科质量控制中心主任。

您刚才提到了基于我们中国老年人文化背景特点编制了新的筛查认知障碍的量表，能否详细介绍一下这方面的工作？

陈炜：这是我2007年在浙江省重大科技计划项目支持下开展的工作。当时大家对失智症的认识很有限，来就诊的患者几乎都是中晚期了，失去了很好的治疗时间窗。我想如果能更



早地识别出失智症，然后通过一些非药物干预的方法，就可能延缓疾病，减轻患者及其家庭的负担。当时国际上用的评定量表如 MoCA，不太适合我们国内老年人的教育水平和文化背景，简易智力状态检查 (MMSE) 量表则是用于失智症的评定，无法用于轻度认知损害 (MCI) 的筛查，所以我就想编制一个能适用于我国 MCI 筛查的量表。编制过程参考了 MoCA 和 MMSE，咨询了老年精神医学、心理学、语言学 and 统计学专家，形成一份全新的量表。在杭州拱墅区的小河街道老年人中进行了测试，最后完成了计算机化的“轻度认知损害筛查量表 (Screening Scale for Mild Cognitive Impairment, sMCI)”，这是第一次用电子化的方法去做认知测量评估，是一个创新。跟纸质版相比，我们的电子量表更方便，患者细微的变化 (如笔迹、书写力量等) 都能很好地体现出来。

您觉得在更早期筛查出老年人的认知障碍，对病人及其家庭和社会的意义在哪里？

陈炜：到目前为止，AD 等神经认知障碍的治疗仍处于延缓疾病进展的阶段，但这类病人到了晚期，个人生活完全依赖于别人的照顾，这给家庭、社会带来的负担是非常沉重的。我国是失智症病人最多的国家，随着人口老龄化的加速，患者越来越多，如何更有效地应对这样的困境，值得我们深思。现在科学界越来越清楚地意识到，越早进行干预就越可能阻止认知障碍的进一步发展，包括新药临床试验时，入组的患者 MMSE 评分在 20-28 分之间的早期 AD (包括 MCI 和轻度 AD)。更早发现意味着更多的干预手段。我一直推崇通过非药物的方法干预，包括我们现在做的重复经颅磁刺激 (rTMS) 在认知障碍方面的应用，以及我一直在社区推广的通过运

动和饮食调节的方式进行干预。近年来，我们在国家重点研发计划、浙江省重点研发计划的支持下，在国际上率先开展了基于静息态功能连接定位、脑电反馈定位的 rTMS 治疗，已取得了初步成果，该领域 3 篇论文中，我们课题组占了 2 篇。另外，对于病人来说，更早地发现认知障碍的征兆能更好地进行干预，尤其是非药物干预往往需要患者的配合。医生有责任帮助病人降低认知障碍的危害，而更早地通过非药物干预方法，对病人来说也更容易接受。

您觉得基础研究的发展对精神疾病的早期诊断有哪些帮助？

陈炜：我觉得神经科学的发展对我们老年精神医学是非常有帮助的。比如说我的临床研究重点是 AD 和抑郁症，一些基因、神经环路的研究进展对这两类疾病的早期诊断及新药与治疗技术的研发都有很大的帮助。例如最近几年的研究发现，血浆磷酸化 Tau 蛋白 (p-Tau)181、217、231 等可作为 AD 外周血的理想标志物，这对 AD 的早期诊断就非常有意义。更早地诊断出 AD 就有更大的可能阻止疾病的进展，等到新药、新治疗技术的出现，就能享受到科技发展带来的好处。

脑机交互技术是双脑中心医工结合的特色之一，从您的观点来看，脑机交互技术有可能会在精神疾病领域的诊断和治疗方面会有什么应用？

陈炜：大脑其实是一个非常复杂而神奇的结构，精神疾病往往是跟整个大脑结构与功能网络的改变有关。像我们现在采用 rTMS 治疗，我们通过对大脑单个或多个靶点进行刺激达到治疗的目的，那么清楚单个靶点如何选择，多个靶点的刺激是否起协同作用就十分重要。脑机结合可以帮助我们

精准选择治疗靶点、计算靶点之间的协同和拮抗关系，对提高治疗效果就非常具有指导意义，让我们对病人的个体化治疗更加精确。发表在自然医学杂志的文章就是一个很好的例子。研究发现通过机器学习方法对抑郁症不同症状进行亚型分类，发现 rTMS 对不同亚型的治疗效果存在较大的差别，从而指导临床。另外，rTMS 在精神医学中得到广泛应用，仪器的家庭化对治疗的作用潜力巨大，虽然市场上有这方面的仪器，但与医用设备的效果有很大的差距，如何通过医工结合研发是非常值得期待的。第二个是从诊断的角度，由于精神疾病是以症状学的组合作为诊断的方法，而不同精神疾病有很多症状重叠，临床诊断的一致性存在一些问题；还有临床早期诊断，如研究认为 AD 患者言语功能在很早前就出现了变化，但还没有得到证实。这些问题借助于脑机交互技术，如利用机器学习、数据挖掘和人工智能等方法，整合浙江大学医学院各附属医院临床精神医学资源，是有可能在计算精神病学领域做出贡献的。我认为，脑机交互中心在这方面有很多的工作可做。

在双脑中心的范围内，您比较期待的合作方向有哪些？

陈炜：第一个就是我前面说的脑机交互合作研究，包括家庭化经颅磁刺激仪的研发、个体化治疗靶点的精准选择等。第二个就是希望双脑中心的基础神经生物学家能帮助临床医生搞清楚我们在临床上遇到一些新现象、新问题，如我们前期分析了 rTMS 治疗后脑影像学的一些变化，与已知的文献不同，这背后反映了什么科学问题，就非常需要基础科学研究提供可靠的答案。

▲



白瑞良

研究员，国家自然科学基金优秀青年基金获得者，科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目首席青年科学家。
研究方向：胶质瘤“活体病理”磁共振成像技术及临床转化



崔一卉

百人计划研究员，国家自然科学基金优秀青年基金获得者。
研究方向：压力转化为内在情绪的分子、细胞及环路机制



林宏焄

百人计划研究员，浙江大学电子工程系副主任，浙江大学杭州国际科创中心副主任，浙江大学杭州国际科创中心舜宇创新研究院院长。
研究方向：硅基光电子， 硫基光电子，新型光场调控



江海腾

研究员，国家高层次人才项目获得者，科技创新 2030—“脑科学与类脑研究”重大项目首席青年科学家。
研究方向：医学大数据的人工智能、神经工程



童璐莎（主持人）

浙江大学医学院附属第二医院神经内科主任医师，2022 年入选“卒中未来引领者计划”。
研究方向：脑出血的发病机制以及超急性期治疗方案

青研对谈



主持人 童璐莎：很荣幸本期邀请到不同学科的青年研究者参与“青研对话”论坛。众所周知，脑科学和脑医学研究是生命科研桂冠上的明珠，针对这一方面的研究不但需要更加创新的立意和理念，也需要突破性的计算和成像技术的加持，才能解决临床疾病，实现“二十大”上总书记提出的“健康中国”的根本目标。我们本次邀请的不仅有临床一线的医生，也有基于动物模型研究抑郁症的青年专家，还有实现无创神经成像和电生理数据的数据达人，更有为神经疾病的精确定位提供技术支持的技术先锋。尽管大家的专长领域不尽相同，实则联系甚为紧密，希望在以下的交流中碰撞出意想不到的火花。首先，请各位研究者描述一下自己的研究内容。



崔一卉：我们课题组的研究主要是建立小鼠的抑郁症模型，并解析其抑郁发生的整个动态过程。具体而言，我们关注在压力性抑郁发生的过程中，分子和电生理标记物发生的具体动态变化。2018年，我从胡海岚教授组博士后出站时，已经解析了外侧缰核(LHb)是介导抑郁症发生的一个核心脑区。之后，我们通过全脑筛选和分析，发现外侧下丘脑(LH)投往LHb的神经元群体在压力发生的过程中产生了高于其他所有通路的反应。此外，我们还发现这群神经元针对压力刺激存在一种特征性的放电，即40Hz的簇状放电，它可以导致下游LHb发生100Hz的簇状放电，两者成对发生。这可能就是一个“压力密码”。我们利用光遗传学的方法激活这条通路后，发现它可以模拟慢性压力刺激，使小鼠产生抑郁样行为，并诱发LHb突触可塑性的增强。总的来说，我们的研究主要是破解了慢性压力导致抑郁这一过程中的时空动态密码。



主持人 童璐莎：外侧缰核相当于一个介导压力性抑郁发生的中继站。那么是否有可能通过对上游的调控，缓解LHb簇状放电和抑郁的发生呢？



崔一卉：这也是我们目前正在研究的方向。因为我们发现LHb在抑郁发生中的机制是长时程增强(LTP)，所以也在设想是否可能通过在上游诱导去强化(depotentiation)逆转这一过程。



主持人 童璐莎：下面让我们来了解江老师的研究。您最近发表的一项研究，可以通过在静息态下短时程监测癫痫病人脑波，推断出制痫灶的位置？



江海腾：我研究的两个方向主要是精神疾病和神经系统疾病。癫痫是一种由大脑特定脑区放电异常导致的紊乱，其诊治需要定位具体的病灶区。传统临床监测方法需要捕捉病人癫痫发作的时机，而其难预测性导致监测时间往往长达几天至数周不等。为解决这一痛点，我们通过10分钟短时静息状态立体脑电图技术(SEEG)，结合先进的脑网络分析方法和机器学习算法，开发了一种新方法来自定位癫痫发作病灶区和预测癫痫术后效果，达到了90%的准确率。



主持人 童璐莎：临床上用的传统监测技术是需要捕捉到异常放电的特征才能找到扩散路径和源头，您的技术如何做到不需要癫痫发作也能找到病灶区呢？



主持人 童璐莎：您关于癫痫预测技术的描述让我想起崔一卉老师的课题里，探索的也是抑郁症真正发病之前的致病因素。是否有可能在精神疾病的诊治中应用您提到的分析方法？



江海腾：我们监测和对比了发作期和非发作期状态下的脑网络，发现两者的模式存在互相颠倒的特征。例如脑网络的信息流，癫痫发作时基本是由发作区流向非发作区，而在静息状态下则相反。这意味着，在同一个患者身上，我们可以通过其一个状态下的脑网络信息去预测另一个状态——通过将信息流的流向与节点放入机器学习的模型，我们能够提取出一个架构，用于预测癫痫的病灶区与手术的潜在疗效。当然，我们最终还是需要与临床的金标准进行对照。



江海腾：方法应该是可以相通的，它不局限于某一种疾病，我们也将跨频段、跨脑区的脑网络分析方法应用在重性精神障碍的研究中。以常规的检查临床脑电数据为例，以前大家认为它太过嘈杂，数据分析的价值不高，但是我们经过预处理、特征提取和先进的深度学习模型分析，对精神分裂症识别的准确率也可以达到80%左右。



主持人 童璐莎：也就是说，不需要非常高精尖的仪器设备，只需要集中现有的临床常规的检查数据，也能实现准确的诊断？



江海腾：有高精尖的检测数据当然更好，那将减少对数据量和算法的需求，但这依赖于新元器件的开发。此外如果能够对疾病机制有更清晰的了解，我们也可以摆脱试错的方式，不需要从大量数据中逐个筛选。例如崔老师的机制研究验证了抑郁症中外侧缰核上游的重要作用，我们就能在模型中赋予其更大的权重。



主持人 童璐莎：大数据分析为这些基本的无创的检测手段的广泛应用提供了可能性。我们再来了解下白老师的研究。您最近发表了关于利用磁共振成像无创监测 AQP4 分子探测胶质瘤边界，并通过其分子分布模式预测其治疗后变化的研究，请问您是如何产生研究灵感的？



白瑞良：我的课题组一直研究脑循环系统，关注的是物质经血液循环进入大脑，经过代谢又通过血液与脑脊液排出的过程。水作为溶液，是介导整个循环系统的重要基础。AQP4 这个水通道蛋白在水肿与胶质瘤中都非常重要，在小鼠上，我们发现抑制 AQP4 能够有效抑制胶质瘤的生长，不过动物与人可能还存在着差异。在神经外科的实际需求所推动下，我们开始了对 AQP4 分子的影像学研究。经过不断实验，最终实现了在人身上进行 AQP4 成像。相比于以往的成像，时间只需要多五分钟；还可以鉴别恶性与良性的胶质瘤细胞。由于几乎没有增加任何成本，这项技术能很快的在各个医院推广至临床应用。从动物实验到临床应用，我们在这项影像技术上的不断突破离不开临床神经外科的强烈需求。



主持人 童璐莎：白老师，您认为您的技术在脑血管或者神经精神疾病领域是否也存在应用的潜力？



白瑞良：我相信它是可以转化的。AQP4 是神经血管单元的重要组成部分，我们目前也在关注其在非肿瘤或退行性疾病状态中的极性分布与表达量的成像技术。倘若这个技术能够成熟，也许对于阿尔茨海默症 (AD)，帕金森症 (PD) 与精神疾病等的诊断都会有帮助。每一种神经退行性疾病的微循环以及 AQP4 的表达可能都存在特异性，而循环的改变可能会先于病变的发生，因此，我们希望基于此建立疾病的早期诊断标准。



主持人 童璐莎：江老师的研究是监测脑网络的脑电波信号，而白老师的研究是通过影像学关注循环系统的变化，都是为了临床诊断提供帮助。



白瑞良：是的，我们的学科背景和特色都是通过技术创新，为临床医生提供服务。



江海腾：应该有很多合作的机会，例如可以在精神疾病患者里面做一些白老师刚提到的脑影像扫描。



主持人 童璐莎：林宏焘老师研究脑机接口信息采集的过程，从材料和底层结构改进，让信息采集更加精确有效，我理解的对吗？



林宏焘：是的。我们的设想是通过在底层研制出新型的光电芯片，去支撑神经信号的提取与刺激，以及未来的脑机接口。我们与西湖大学的李兰教授合作，我们更偏向硬质芯片，而李兰教授则偏向软质。硬质的芯片会比较便于插入脑组织，而柔性电极则能减少对脑组织的损伤和疤痕增生。用光遗传芯片来替代现有的光纤进行脑机调控。光纤只能对末端出口处一个点进行刺激，而芯片可以对沿途路径上不同的位置布置出光点，通过外部设备进行开关控制，实现个性化的刺激和调控。光遗传芯片上还可以布置电极，对刺激后的电信号进行同步的提取为神经调控提供更基础的反馈。目前我们也在进行更多的探索，为未来实现概念中的芯片打下基础。



崔一卉：您提到的芯片假如埋置入小鼠的大脑中，比如说半厘米深，在技术上是能够做到其中每一点都能激活吗？



林宏焘：理论上是可以的。一般我们会设计一个开关阵列，其间距大约是 5 微米。但是如果间距小了，也意味着总的刺激点多，为了实现分别控制，外部开关的设计复杂程度就会大大提升。



江海腾：现在的光电芯片技术是否已经能够同时实现同一频段下——比如都是近红外光——进行监测与调控？



林宏焘：可以的。我们研发的一种叫做光栅耦合器的器件，可以让光在从波导里衍射出来的同时，再被一旁的光栅作为信号接收。



江海腾：看来它与电极在原理上是相似的，可以一根记录，一根刺激。为什么市面上还没有出现这样的产品？



林宏焘：主要是因为加工精度和制备的要求具有挑战性。对于 600 纳米以下波长的可见光，就要求芯片上的光栅结构周期尺寸在 200 纳米以下，这种尺度的结构需要光刻才能完成。总的来说，这项技术还是非常前沿的，虽然 15 年就有人提出，但直到 2020 年才真正制作出第一个 demo。



崔一卉：您研究的芯片是有线连接的吗？



林宏焘：对，目前还是有线连接。未来如果能将器件和电源集成，也许能实现无线化，但其实那会涉及另一系列工程问题。我们希望能逐步完成这些工作，在神经调控领域起到作用。



主持人 童璐莎：说到神经调控，这个概念似乎已经流传很广，但它具体究竟是什么样的概念呢？



崔一卉：神经调控在临床上目前最常见的还是 TMS(磁刺激)和 DBS(深部脑区刺激)。目前 TMS 应用比较广泛，包括 AD、PD、抑郁症，甚至 PTSD 治疗的都有，但是它最大的一个问题似乎还是精确性不足，难以定位到一个具体的脑区。



江海腾: 对于抑郁症病人，如果能够精确地找到靶点，例如您提到的外侧缰核，再给予针对性的刺激，也许能取得巨大的改善。但是绝大多数精神疾病患者是不愿意接受开颅手术的，所以在转化过程中还需要考虑无创或微创，这是在如何找到靶点和实现闭环调控之外的另外一大问题。所以如果有柔性的电极进行植入，也许就可以在避免造成过多损伤的情况下实现闭环的诊断和治疗了。



崔一卉: 其实关于病灶以及刺激范围的问题，用光遗传的方式让细胞带上不同的启动子，其实也能实现对一个区域内特定类型细胞的调控。



白瑞良: 崔老师，为什么在抑郁症病人中，外侧缰核的一类细胞会产生异常放电？



崔一卉: 这类细胞可能是对压力存在事件响应的细胞。在受到压力的过程中，这些细胞的神经可塑性和内稳态遭遇了破坏，它原本的反应模式发生了改变，易感性也会增强。我们目前有一项工作，认为内稳态的一系列分子变化是造成细胞兴奋性和可塑性等等一系列变化的根源。



白瑞良: 那么对于抑郁症的病人，如果他创造一个非常正面的长期环境，是否就能使其自然痊愈呢？



崔一卉: 这里存在一个时间窗的问题，例如之前提到的由压力介导的神经突触增强，只有在增强发生后的很短一段时间内进行调控，才能够达到抗抑郁的效果。如果压力让突触一直增强到一个平台期，它可能就已经发生了固化，难以回归到正常水平了。



主持人 童璐莎: 这对于儿童教育具备着重要意义，在临床上对于那些没有发生抑郁的人，也提示他们需要劳逸结合。如果细胞已经到了无法被奖赏恢复的平台期，是否还有别的方法能让它们恢复呢？



崔一卉: 这就需要了解具体是哪个分子在这个机制中遭遇了破坏。在平台期之前，也许我们能够通过物理刺激让神经系统自发补充这种分子。但是如果进入平台期，这种分子的变化已无法逆转，就只能通过持续地补充外源性的分子，相当于药物治疗才能维持。这也可能是抑郁症会复发和难治的重要原因。



主持人 童璐莎: 感谢此次能与来自不同学科领域的青年研究者进行交流，无论是从临床还是科研上，我们都发现了很多可以进一步讨论的方向和集成的领域，期待未来大家有更多机会能够一起交流！



兴趣是最好的老师，合作是发展的基石

李童超，博士生导师，浙江大学双脑中心研究员，浙江大学医学院附属第二医院双聘研究员，入选国家级青年人才项目。本科毕业于清华大学生命科学与技术系，博士毕业于美国贝勒医学院，师从果蝇遗传学家、美国科学院院士 Hugo Bellen 教授。后前往美国斯坦福大学，加入著名神经生物学家、美国科学院院士骆利群教授实验室从事博士后研究。研究兴趣主要聚焦于神经环路发育的活体成像及单细胞转录谱测序的研究，特别是开发了基于体外培养大脑的活体成像系统，为研究神经环路细胞生物学机理提供了强有力的手段。研究成果以第一或通讯作者身份发表在 *Cell*, *Current Biology*, *eLife*, *PLoS Genetics*, *JoVE* 等杂志，获得美国 NIH 颁发的 K99/R00 研究基金奖，担任 *JoVE* 杂志客座主编。



李童超

交叉合作是未来科研工作的基石

“我认为未来脑科学的研究离不开交叉合作，我也非常鼓励我的学生进行学术社交。”谈及与诺贝尔化学奖得主 Eric Betzig 的合作，李童超老师分享了他的故事。在冷泉港的学术会议上，李童超老师与 Eric Betzig 共进午餐。Eric Betzig 教授在寻找做活体实验的合作者，而李童超老师的工作则需要一台带有自适应光学校正的晶格层光显微镜，两人一拍即合。“所以相比于专精在一个学科中，我更希望我的学生们能经常进行交叉交流各取所长。”李童超老师再次强调了合作的重要性。

谈及如何在合作过程中打破壁垒、有效沟通时，李童超老师表示首先需要明确合作者关心的问题、遇到的困难和自己所能做的，同时遇到问题先自省，换位思考也是必不可少的。

以问题为导向系统展开科研工作

李童超老师指出，优秀的博士在毕业时应具备解决实际问题的能力，而博士后则需具备提出新科学问题的能力。新问题藏在生活中，而不是文献里，需要始终用好奇心寻找并反复琢磨。“我每天都会产生很多新想法，”李童超老师说道，“而我在骆利群老师身上学到了如何将这些想法筛选落地。”

道阻且长，行则将至。“骆老师的团队与众不同的地方在于，不限于利用已有的工具，而是针对新问题开发不同的工具去研究并且总是享受这样的挑战性。”李童超老师谈起自己的博后工作时充满了对恩师的崇敬。

同时，掌握解决实际问题的能力在科研中也是十分重要的。李童超老师在使用光片显微镜时，找到样本位置常

花费很长时间，于是他向经验老道的 Eric Betzig 教授求教。Eric Betzig 教授借用手机摄像头顺利找到样本。李童超老师感叹：纸上得来终觉浅，绝知此事要躬行。

科研是一种态度而非一份工作

“很多人把科研认为是攀登高峰的任务，”李童超老师温和地摇了摇头，“我不大同意。我认为科研是一种挑战，但不是一种任务；是一种态度，而不是一份工作。”兴趣是最好的导师。“对结果的好奇驱使我耐心完成活体成像实验中枯燥的果蝇解剖工作也不觉煎熬。”热爱、好奇和努力，帮助李童超老师成功揭示果蝇嗅觉神经环路的发育机制，实现了大脑神经发育从三维到四维直观可视化的跨越。

谈到为什么要回到中国，选择浙大，李童超老师表示：“不论是工作还是生活，杭州都是一个让人开心的地方。浙大给予了我充分的科研支持；双脑中心在国内脑科学研究各维度来看都首屈一指。作为年轻学者，我也能感受到国内合作的科学氛围积极愉快，十分难得。”

鼓励和信任会形成师生间的正反馈

“在我博士期间，导师耐心指导，积极鼓励，很大程度上提高了我的积极性和自信心。”导师之于学生，能领航科研道路，提供经验指导，赋予鼓励反馈。李童超老师希望自己也是如此，希望学生能够学习独立思考问题的能力，同时也不要生活作为科研的牺牲品。

“科研不应该是竞争，之所以有竞争是没有发现新的思路，大家都还挤在老赛道上。我希望我的实验室能互相帮助、合作共赢。”李童超老师期待与对科学充满兴趣的同学们一起建立和谐温暖的实验室，一同探索未知的世界。



直面“情绪调控”挑战，探索多领域交叉

杨雨潇，博士生导师，浙江大学双脑中心、脑机智能全国重点实验室研究员，入选国家级青年人才项目。2013年本科毕业于清华大学电子工程系，2019年获南加州大学电子工程博士学位，2020至2022年任中佛罗里达大学电子与计算机系助理教授。杨雨潇主要从事神经信息编解码与神经调控等方面的神经工程研究，并取得了丰富的研究成果，以第一或共同合作者发表于 *Nature Biotechnology*, *Nature Biomedical Engineering* 等国际顶级主流学术期刊及重要国际会议，于2015年和2019年分别获得IEEE EMBC最佳论奖和国际脑机接口研究奖。

研究方向：脑机接口，脑疾病诊疗，神经信息编解码，自适应神经调控，人工智能。



医工交叉，精准科研

杨雨潇本科主修电子信息科学与技术专业，希望所学的电子知识能应用于医学领域，从而推动理论走向实际，最终造福人类。因此，在毕业后博士申请的过程中，杨老师坚定了从事生物医学研究的决心，并在偶然接触到脑机领域后，开启了科研之路。

在国外求学期间，杨雨潇深刻领会到生、医、工之间碰撞交融产生的巨大能量，他成功利用颅内神经信号解码了人类情绪变化并构建神经调控模型对神经活动进行准确预测，再融合设计闭环深部脑刺激算法，以期精准治疗难治性抑郁症等脑疾病。杨雨潇表示，以求真、专注、务实的科研精神，构建知识体系，促进交叉合作，是他取得丰硕成果的“法宝”。

直面“情绪调控”挑战， 加强“多领域交叉”合作

谈及科研理想，杨雨潇指出：“情绪调控领域机会与挑战并存，希望在今后与不同领域的老师广泛合作，使得情绪调控算法可以真正转化为造福人类的医疗产品。”抑郁症患者的群体很大，传统药物治疗和开环深部脑刺激都有一定局限性。因此，杨雨潇希望采用闭环调控的方式，即利用神经信号实时检测患者情绪变化，以此为依据来调节电刺激的模式，以达到精准治疗，而这个形式目前仍面临着诸多挑战。除此之外，杨雨潇更希望在未来做到“跨疾病的情绪状态的调控”，惠及精神疾病患者。

展望脑机领域，杨雨潇提出：“脑机与大脑在功能上的无缝互联互通是脑机智能领域的终极目标。”但是这在现实

中还面临着诸多挑战：是否可以有高效的硬件采集神经元活动？能否制备低功耗高性能芯片？如何设计稳定高效且精确的算法？如何制备长期可用的集成系统？这些方面的研究推进均需要深入的多领域交叉合作，杨老师希望在这种互惠合作中贡献自己的力量。

坚持立德树人，培养时代新人

“立德树人，传道授业解惑是教师的职责。”杨雨潇强调，成才先成人。学生的为人处世，思维方式和思考态度是重中之重，勤奋踏实、实事求是、积极向上的态度是前行的第一驱动力。

对于计划投身科研事业的同学，科研之路或许困难重重，但披荆斩棘的过程往往也是历练与成长。对此，杨雨潇分享了自己的心得体会，其中最重要的便是对科研永远保持一颗好奇心，一味追求热点只会让路越走越窄，真正找到感兴趣的方向并坚持挖掘对自己来说才更易“破局”。另外，杨雨潇认为跨学科也不失为一种明智之选，知识迁移，融会贯通，科研作为职业的选择因人而异，如果决心坚持，需结合兴趣与优势建立科研方向，做好今后的职业发展规划。

“立德树人，
传道授业解惑
是教师的职责。”



不断探索科研中的各种可能

师扬，博士生导师，浙江大学双脑中心研究员，浙江大学医学院附属第一医院双聘研究员，入选国家级青年人才项目。2018年1月于中国科学院生物物理研究所获得博士学位（导师：孙飞研究员），同年2月至2022年8月在英国医学研究委员会分子生物学实验室（MRC-LMB）任博士后研究员（合作导师：Michel Goedert 院士、Sjors H.W. Scheres 院士）。师扬老师以（共同）第一作者身份在 *Nature*（3篇，含封面文章1篇）、*Acta Neuropathologica*、*Nature Communications*、*Science Advances* 等主流国际学术刊物上发表多篇研究论文。

研究方向包括：(1) 基于淀粉样蛋白的神经退行性变分子机制；(2) 基于淀粉样纤维结构的神经退行性疾病模型的评估与优化；(3) 淀粉样纤维与小分子的互作机制。



师扬

与电镜携手，闯科研难关

电镜，一直都是师扬老师探索微观生物世界的支点。2011年，师扬老师在中山大学生命科学学院攻读硕士学位，师从张勤奋教授，研究杆状病毒在细胞核内的包装过程。2014年，师扬老师去到中国科学院生物物理研究所，师从孙飞教授，研究细菌中光合作用的分子机制。迄今十二载，师扬老师一直追随着冷冻电镜的革新，逐步探索更微小、更清晰的生物世界，不断学习，突破自我。

鸡蛋不能放在同一个篮子里，课题的选择也是如此。面对大千世界，只有确定科学问题才能照亮前行的道路。谈及科学问题的选择，师扬老师说出了自己的想法：“结构生物学只会得到‘0’或‘1’的结果，很多灵光乍现的想法也会在反复推敲之后被舍弃中止，十中有一可以落地尝试已是幸运。在实验中，无论是样品制备的过程或是数据处理的过程，都可能遇到无法预见的困难，所以风险相对较高。我认为在文献的积累之上，利用多种实验手段反复尝试，脚踏实地地去完成可行性高的课题是为更好的选择。”

以人类健康为本，探索蛋白结构奥秘

人类疾病是科学发展最好的“老师”。“昆虫病毒、光合细菌中所涉及的生物过程固然重要，但是探索与疾病直接相关的科学问题让我更加有责任感与使命感。”在英国医学研究委员会分子生物学实验室做博后的师扬老师对神经退行性疾病展开了深入探索。

在师扬老师的工作问世之前，实验室在4年的时间里陆续报道了4种tau病患者脑中的tau纤维结构。师扬老师在此基础上系统性地分析了余下近十种tau病中的tau纤维结构，并且揭示了tau纤维结构特征可以用于神经退

行性疾病的分类、精确诊断和新疾病的鉴定，这被认为是包括神经退行性疾病在内的淀粉样蛋白相关疾病领域里程碑式的工作。

师生优势互补，共创科研双赢

师扬老师认为师生之间的关系应当是互补的，老师往往具有更为丰富的科研经验，学生具有探索未知世界的勇气与活力。在师生携手前行的过程中，学与思是不可分割的两大元素，学而不思则罔，思而不学则殆，思和学缺一不可，带着问题去学习，在学习中迸发新的思考，这种良性循环会极大地促进科研进步。

谈到为什么选择双脑中心这个科研平台，师扬老师表示，浙江大学主持了国家健康和疾病人脑组织资源库的建设管理工作，拥有丰富的病人样本资源和优秀的团队。同时浙江大学冷冻电镜中心的硬件设施水平将在二期建设项目中进一步大幅提升。这些都将为师扬老师未来研究的顺利进行提供保障。另外，双脑中心首席科学家段树民院士也在师扬老师的求职过程中给予了很多积极的帮助和建议。

对于未来在双脑中心的科研生活，师扬老师更是充满了期待。除了基于淀粉样蛋白的神经退行性变分子机制研究，他还希望能够在PET探针合成、临床疾病诊断等领域找到更多志同道合的合作伙伴。

面对大千世界，
只有确定科学问题才能
照亮前行的道路。

2022 BBMI 精选成果速览

1. Su N#, Zhu A#, Tao X#, Ding Z, Chang S, Ye F, Zhang Y, Zhao C, Chen Q, Wang J, Zhou C, Guo Y, Jiao S, Zhang S, Wen H, Ma L, Ye S, Zheng S, Yang F, Wu S, Guo J*. Structures and mechanisms of the Arabidopsis auxin transporter PIN3. *Nature*. 2022 Sep;609(7927):616-621.
2. Chen P, Wang W, Liu R, Lyu J, Zhang L, Li B, Qiu B, Tian A, Jiang W, Ying H, Jing R, Wang Q, Zhu K, Bai R, Zeng L, Duan S, Liu C*. Olfactory sensory experience regulates gliomagenesis via neuronal IGF1. *Nature*. 2022 May 11; 1-7
3. Yu X#, Zhu Yi, Sun Q, Deng F, Wan J, Zheng D, Gong W, Xie S, Shen C, Fu J, Huang H, Lai H, Jin J, Li Y, Li X*. Diverse serotonergic pathways to the amygdala underlying separable behavioral features of anxiety. *Nature Neuroscience*. 2022 Accepted.
4. Cheng J, Ma X, Li C, Ullah R, Wang X, Long J, Yuan Z, Liu S, Fu J, Chen Z, Shen Y*, Zhou Y*. Diet-induced inflammation in the anterior paraventricular thalamus induces compulsive sucrose-seeking. *Nature Neuroscience*. 2022 Aug;25(8):1009-1013.
5. Zheng Z, Guo C, Li M, Yang L, Liu P, Zhang X, Liu Y, Guo X, Cao S, Dong Y, Zhang C, Chen M, Xu J, Hu H, Cui Y*. Hypothalamus-habenula potentiation encodes chronic stress experience and drives depression onset. *Neuron*. 2022 Apr 20;110(8):1400-1415.e6.
6. Sun L, Jiang R, Ye W, Michael Rosbash, Guo F*. Recurrent Circadian Circuitry Regulates Central Brain Activity to Maintain Sleep. *Neuron*. 2022 Jul 6;110(13):2139-2154.e5.
7. Pan Y, Tang W, Fan W*, Zhang J*, Chen X*. Development of nanotechnology-mediated precision radiotherapy for anti-metastasis and radioprotection. *Chemical Society Reviews*. 2022 Nov 10. doi: 10.1039/d1cs01145f. Online ahead of print.
8. Bao A*. Examining how our brain determines gender identity. *Nat Rev Endocrinol*. 2022 May;18(5):267.
9. Chen L#, Wang W#, Dong Y#, Shen D, Guo J, Yu X, Qin J, Ji S, Zhang H, Shen Q, He Q, Yang B, Zhang Y, Li Q*, Mao C*. Structures of the endogenous peptide- and selective non-peptide agonist-bound SSTR2 signaling complexes. *Cell Research*. 2022 Aug;32(8):785-788.
10. Ding Y#, Zhang H#, Liao Y#, Chen L#, Ji S#, Qin J, Mao C, Shen D, Lin L, Wang H, Zhang Y*, Li X*. Structural insights into human brain-gut peptide cholecystokinin receptors. *Cell Discovery*. 2022 Jun 7;8(1):55.
11. Ji S, Dong Y, Chen L, Zang S, Wang J, Shen D, Guo J, Qin J, Zhang H, Wang W, Shen Q, Zhang Y*, Song Z*, Mao C*. Molecular basis for the activation of thyrotropin-releasing hormone receptor. *Cell Discovery*. 2022 Oct 25;8(1):116.
12. Yu B#, Zhang Q#, Lin L#, Zhou X, Ma W, Wen S, Li C, Wang W, Wu Q*, Wang X*, Li X*. Molecular and cellular evolution of the amygdala across species analyzed by single-nucleus transcriptome profiling. *Cell Discovery*. 2022 Accepted.
13. Shao Z#, Tan Y#, Shen Q#, Hou L#, Yao B#, Qin J, Xu P, Mao C, Chen L, Zhang H, Shen D, Zhang C, Li W, Du X, Li F, Chen Z, Jiang Y, Xu H, Ying S*, Ma H*, Zhang Y*, Shen H*. Molecular insights into ligand recognition and activation of chemokine receptors CCR2 and CCR3. *Cell Discovery*. 2022 May 15;8(1):44.
14. Kong L, Zhang R, Hu S*, Lai J*. Military traumatic brain injury: a challenge straddling neurology and psychiatry. *Military Medical Research*. 2022 Jan 6;9(1):2.
15. Al-Sheikh U*, Kang L*. Kir2.1 channel: Macrophage plasticity in tumor microenvironment. *Cell Metabolism*. 2022 Nov 1;34(11):1613-1615.
16. Jia Y, Xu S, Han G, Wang B, Wang Z, Lan C, Zhao P, Gao M, Zhang Y, Jiang W, Qiu B, Liu R, Hsu Y, Sun Y, Liu C, Liu Y*, Bai R*. Transmembrane water-efflux rate measured by magnetic resonance imaging as a biomarker of the expression of aquaporin-4 in gliomas. *Nature Biomedical Engineering*. 2022 Nov 14.
17. Kong L#, Lai J#, Hu S*. China initiates depression screening in children and adolescents. *Lancet Psychiatry*. 2022; 9(2):107-108.
18. Wang X, Xing K, He M, He T, Xiang X, Chen T, Zhang L*, Li H*. Time-Restricted Feeding Is an Intervention against Excessive Dark-phase Sleepiness Induced by Obesogenic Diet. *National Science Review*. 2022 Oct 16; online.
19. Pan, Y, Xu, C, Deng, H, You, Q, Zhao, C, Li, Y, Gao, Q, Akakuru, O, U, Li, J*, Zhang, J*, Wu, A*, Chen, X*. Localized NIR-II laser mediated chemodynamic therapy of glioblastoma. *Nano Today*. 2022 Apr; 43, 101435.
20. Hu Y#, Cao K#, Wang F#, Wu W, Mai W, Qiu L, Luo Y, Ge W, Sun B, Shi L, Zhu J, Zhang J, Wu Z, Xie Y, Duan S*, Gao Z*. Dual roles of hexokinase 2 in shaping microglial function by gating glycolytic flux and mitochondrial activity. *Nature Metabolism*. 2022 Dec 19;online.
21. Huang S, Xu P, Shen D, Simon I, Mao C, Tan Y, Zhang H, Harpsøe K, Li H, Zhang Y, You C, Yu X, Jiang Y, Zhang Y*, Gloriam D*, Xu H*. GPCRs steer Gi and Gs selectivity via TM5-TM6 switches as revealed by structures of serotonin receptors. *Molecular Cell*. 2022 Jul 21;82(14):2681-2695.e6.
22. Xu W, Wang R, Dong Y, Wu Z*. Pathogenicity of Intronic and Synonymous Variants of ATP7B in Wilson Disease. *Journal of Molecular Diagnostics*. 2022 Nov 4:S1525-1578(22)00295-1.
23. Lei Y, Fei P, Song B, Shi W, Luo C, Luo D, Li D*, Chen W*, Zheng J*. A loosened gating mechanism of RIG-I leads to autoimmune disorders. *Nucleic Acids Research*. 2022 Jun 10;50(10):5850-5863.
24. Pan Y, Zhu Y, Xu C, Pan C, Shi Y, Zou J, Li Y, Hu X, Zhou B, Zhao C, Gao Q, Zhang J*, Wu A*, Chen X*, Li J*. Biomimetic Yolk-Shell Nanocatalysts for Activatable Dual-Modal-Image-Guided Triple-Augmented Chemodynamic Therapy of Cancer. *ACS Nano*. 2022 Oct 31. doi: 10.1021/acsnano.2c08077. Online ahead of print.

25. Zheng Z#, Zhang H#, Cao H, Gong J, He M, Gou X, Yang T, Wei P, Qian J, Xi W*, Tang B*. Intra- and Intermolecular Synergistic Engineering of Aggregation-Induced Emission Luminogens to Boost Three-Photon Absorption for Through-Skull Brain Imaging. *ACS Nano*. April 26, 2022, 16(4): 6444–6454.
26. Li P#, Garg A#, Zhang L, Rashid M, Callaway E*. Cone opponent functional domains in primary visual cortex combine signals for color appearance mechanisms. *Nature Communications*. 2022 Oct 25;13(1):6344.
27. Qin J#, Cai Y#, Xu Z#, Ming Q#, Ji S#, Wu C#, Zhang H, Mao C, Shen D, Hirata K, Ma Y*, Yan W*, Zhang Y*, Shao Z*. Molecular mechanism of agonism and inverse agonism in ghrelin receptor. *Nature Communications*. 2022 Jan 13;13(1):300.
28. Zhao L#*, Lin J#, Ji S#, Zhou X#, Mao C, Shen D, He X, Xiao P, Sun J, Melcher K, Zhang Y*, Yu X*, Xu H*. Structure insights into selective coupling of G protein subtypes by a class B G protein-coupled receptor. *Nature Communications*. 2022 Nov 5;13(1):6670.
29. Yu W#, Wang Z#, Yu X#, Zhao Y, Xie Z, Zhang K, Chi Z, Chen S, Xu T, Jiang D, Guo X, Li M, Zhang J, Fang H, Yang D, Guo Y, Yang X, Zhang X, Wu Y, Yang W*, and Wang D*. Kir2.1-mediated membrane potential promotes nutrient acquisition and inflammation through regulation of nutrient transporters. *Nature Communications*. 2022 Jun 21;13(1): 3544.
30. Duan J#, Shen D#, Zhao T#, Guo S#, He X, Yin W, Xu P, Ji Y, Chen L, Liu J, Zhang H, Liu Q, Shi Y, Cheng X, Jiang H, Eric X*, Zhang Y*, Xie X*, Jiang Y*. Molecular basis for allosteric agonism and G protein subtype selectivity of galanin receptors. *Nature Communications*. 2022 Mar 15;13(1):1364.
31. Zhai X#, Mao C#*, Shen Q#, Zang S, Shen D, Zhang H, Chen Z, Wang G, Zhang C, Zhang Y*, Liu Z*. Molecular insights into the distinct signaling duration for the peptide-induced PTH1R activation. *Nature Communications*. 2022 Oct 21;13(1):6276.
32. Zhao C#, Xie Y#, Xu L#, Ye F, Xu X, Yang W, Yang F*, Guo J*. Structures of a mammalian TRPM8 in closed state. *Nature Communications*. 2022 Jun 03; 13: 3113.
33. Yang C#, Hu Y#, Talishinsky AD, Potter CT, Calva CB, Ramsey LA, Kesner AJ, Don RF, Junn S, Tan A, Pierce AF, Nicolas C, Arima Y, Lee SC, Su C, Coudriet JM, Mejia-Aponte CA, Wang D, Lu H, Yang Y, Ikemoto S*. Medial prefrontal cortex and anteromedial thalamus interaction regulates goal-directed behavior and dopaminergic neuron activity. *Nature Communications*. 2022 Mar 16;13(1):1–20.
34. Wu J, Chen C, Qin C, Li Y, Jiang N, Yuan Q, Duan Y, Liu M, Yu Y, Zhuang L*, Wang P*. Mimicking the biological sense of taste in vitro using a taste organoids-on-a-chip system. *Advanced Science*. 2022. In press.
35. Lyu C, Yu C, Sun G, Zhao Y, Cai R, Sun H, Wang X, Jia G, Fan L, Chen X, Zhou L, Shen Y*, Gao L* and Li X*. Deconstruction of Vermal Cerebellum in Ramp Locomotion in Mice. *Advanced Science*. 2022 Nov 14;e2203665.
36. Jin Y, Zhang X, Dai X, Huang J, Hu X, Zhang J*, Shi L*. InterCellDB: A User-Defined Database for Inferring Intercellular Networks. *Advanced Science*. 2022 Jun 2; e2200045.
37. Jiang H, Kokkinos V, Ye S, Urban A, Bagić A, Richardson M, He B*. Interictal SEEG resting state activity and connectivity localize seizure onset zone and predict seizure outcome. *Advanced Science*. 2022 Jun;9(18):e2200887.
38. Wang Y, Li X, Chee H, Ng, Xu D*, Hu S*, Yuan T*. Risk factors for non-suicidal self-injury (NSSI) in adolescents: A meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022 Mar 21;46:101350.
39. Shao Z#, Shen Q#, Yao B#, Mao C, Chen LN, Zhang H, Shen D, Zhang C, Li W, Du X, Li F, Ma H, Chen Z, Xu H, Ying S*, Zhang Y*, Shen H*. Identification and mechanism of G protein-biased ligands for chemokine receptor CCR1. *Nature Chemical Biology*. 2022 Mar;18(3):264–271.
40. Su N#, Zhen W#, Zhang H#, Xu L, Jin Y, Zhao C, Wang Q, Wang X, Li S, Wen H*, Yang W*, Guo J*, and Yang F*. Structural mechanisms of TRPV2 modulation by endogenous and exogenous ligands. *Nature Chemical Biology*. 2022 Sep 26: 1–9. doi: 10.1038/s41589-022-01139-8. Online ahead of print.
41. Zhu L, Wang M, Liu Y, Zhang W, Zhang H, Anna W*, Xi W*. Precision 1070 nm Ultrafast Laser-Induced Photothrombosis of Depth-Targeted Vessels In Vivo. *Small Methods*. 2022 Oct 26;e2200917. doi: 10.1002/smt.202200917. Online ahead of print.
42. Zhang H, Zhu L, Gao DS, Liu Y, Zhang J, Yan M*, Qian J* and Xi W*. Imaging the Deep Spinal Cord Microvascular Structure and Function with High-Speed NIR-II Fluorescence Microscopy. *Small Methods*. 2022 May 22; e2200155.
43. Wang X#, Wang M#, Sheng H#, Zhu L, Zhu J, Zhang H, Liu Y, Zhan L, Wang X, Zhang J, Wu X, Suo Z *, Xi W*, Wang H*. Subdural neural interfaces for long-term electrical recording, optical microscopy and magnetic resonance imaging. *Biomaterials*. 2022 Feb; 281:121352.
44. Zhang H#, Fu P#, Liu Y#, Zheng Z#, Zhu L#, Wang M, Abdellah M, Qian J*, Anna W*, Xi W*. Large-depth three-photon fluorescence microscopy imaging of cortical microvasculature on nonhuman primates with bright AIE probe In vivo. *Biomaterials*. 2022 Oct;289:121809.
45. Ma H, Wu J, Wang Y, Zhong C, Ye Y, Wei M, Yu R, Du Y, Tang B, Sun C, Shi Y, Sun C, Wang L, Zhu H, Qiao X, Li L, Lin H*. Enhanced Light–Tellurium Interaction through Evanescent Wave Coupling for High Speed Mid-Infrared Photodetection. *Advanced Optical Materials*. 2022 Sep 14; 10 (23): 2201443.
46. Shen J, Zhao Y, Liu J, Wang Y*, HybridSNN: Combining Bio-machine Strengths by Boosting Adaptive Spiking Neural Networks. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*. Oct. 2021. DOI: 10.1109/TNNLS.2021. 3131356.
47. Cui Y, Huang X, Huang P, Huang L, Feng Z, Xiang X, Chen X, Li An, Ren C, Li H*. Reward ameliorates depressive-like

behaviors via inhibition of the substantia innominata to the lateral habenula projection. *Science Advances*. 2022 Jul 8;8(27):eabn0193.

48. Fan J, Shi J, Zhang Y, Liu J, An C, Zhu H, Wu P, Hu W, Qin R, Yao D, Shou X, Xu Y, Tong Z, Wen X, Xu J, Zhang J, Fang W, Lou J*, Yin W*, Chen W*. NKG2D discriminates diverse ligands through selectively mechano-regulated ligand conformational changes. *The EMBO Journal*. 2022 Dec 17;41(2):e107739.

49. Fu Y, Zhu Y, Zhang Y, Hu S*. Is AlphaFold a perfect experimental assistant of psychiatric drug discovery in precision psychiatry era? *Asian Journal of Psychiatry*. 2022 Oct 20;78:103305.

50. Zhang P, Tang A, Geng Y, Lai J, Gao X, Pan Y, Huang H, Jiang J, Zhang D, Xi C, Wu L, Hu S*. Gut microbial trajectory in patients with bipolar depression: A longitudinal study. *Asian J Psychiatr*. 2022 Jul;73:103098.

51. Liang S, Greenshaw AJ, Li T*, Mao H. Sleep clinic service model with closed-loop management for insomnia. *Asian J Psychiatr*. 2022 Jul;73:103158.

52. Xue S, Cheng Z, Han G, Sun C, Fang K, Liu Y, Cheng J, Jin X, Bai R*. 2D Probabilistic Undersampling Pattern Optimization for MR Image Reconstruction. *Medical Image Analysis*. 2022 Apr; 77, 102346.

53. Yu H#, Ni P#, Tian Y, Zhao L, Li M, Li X, Wei W, Wei J, Du X, Wang Q, Guo W, Deng W, Ma X, Coid J, Li T*, Association of the plasma complement system with brain volume deficits in bipolar and major depressive disorders. *Psychological Medicine*. 2022. Oct 26;1-11. Online ahead of print.

54. Pan L#, Zheng L#, Wu X#, Zhu Z, Wang S, Lu Y, He Y, Yang Q, Ma X, Wang X, Yang H, Zhan L, Luo Y, Li X, Zhou Y, Wang X, Luo J, Wang L, Duan S, Wang H*. A short period of early life oxytocin treatment rescues social behavior dysfunction via suppression of hippocampal hyperactivity in male mice. *Molecular Psychiatry*. 2022 Oct;27(10):4157-4171.

55. Li Z#, Lai J#, Zhang P#, Ding J#, Jiang J, Liu C, Huang H, Zhen H, Xi C, Sun Y, Wu L, Wang L, Gao X, Li Y, Fu Y, Jie Z, Li S, Zhang D, Chen Y, Zhu Y, Lu S, Lu J, Wang D, Zhou H, Yuan X, Li X, Pang L, Huang M, Yang H, Zhang W, Brix S, Kristiansen K, Song X, Nie C, Hu S*. Multi-omics analyses of serum metabolome, gut microbiome and brain function reveal dysregulated microbiota-gut-brain axis in bipolar depression. *Mol Psychiatry*. 2022 Apr 20. doi: 10.1038/s41380-022-01569-9.

56. Wu D*, Richards LJ, Zhao Z, Cao Z, Luo W, Shao W, Shi S-H, Miller MI, Mori S, Blackshaw S, Zhang J*. A diffusion MRI-based spatiotemporal continuum of the embryonic mouse brain for probing gene-neuroanatomy connections. *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)*. 2022 Feb 15;119(7):e2111869119.

57. Ma L#, Yang F#, Wu X#, Mao C#, Guo L, Miao T, Zang S, Jiang X, Shen D, Wei T, Zhou H, Wei Q, Li S, Shu Q, Feng S, Jiang C, Chu B, Du L*, Sun J*, Yu X*, Zhang Y*, Zhang P*. Structural basis and molecular mechanism of biased GPCR signaling in regulating NSCLC cell growth via YAP activity. *Proceedings of the*

National Academy of Sciences of the United States of America. 2022 Jul 19;119(29):e21117054119.

58. Ma D#, Zhong L#, Yan Z, Yao J, Zhang Y, Ye F, Huang Y, Lai D, Yang W*, Hou P*, and Guo J*. Structural mechanisms for the activation of human cardiac KCNQ1 channel by electro-mechanical coupling enhancers. *PNAS*. 2022 Nov 3; 119 (45): e2207067119

59. Liu M, Chen C, Gao K, Gao F, Qin C, Yuan C, Zhang H, Zhuang L*, Wang P*. Neuronal network-based biomimetic chip for long-term detection of olfactory dysfunction model in early-stage Alzheimer's disease. *Biosensors and Bioelectronics*. 2022 Nov 15; 216:114619.

60. Wang X, Sun X, Ma C, Zhang Y, Kong L, Huang Z, Hu Y, Wan H*, Wang P*. Multifunctional AuNPs@HRP@FeMOF immune scaffold with a fully automated saliva analyzer for oral cancer screening. *Biosensors and Bioelectronics*. 2022 Nov 11, 114910.

61. Shi J, Liu J, Tu X, Li B, Tong Z, Wang T, Zheng Y, Shi H, Zeng X*, Chen W*. Yin W*, Fang W*. Single-cell immune signature for detecting early-stage HCC and early assessing anti-PD-1 immunotherapy efficacy. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003133.

62. Wu J, Ma H, Zhong C, Wei M, Sun C, Ye Y, Xu Y, Tang B, Luo Y, Sun B, Jian J, Dai H, Lin H*, Li L*. Waveguide-Integrated PdSe2 Photodetector over a Broad Infrared Wavelength Range. *Nano Letters*. 2022 Jul 5; 22(16): 6816-6824.

63. Lai J, Li A, Jiang J, Yuan X, Zhang P, Xi C, Wu L, Wang Z, Chen J, Lu J, Lu S, Mou T, Zhou H, Wang D, Huang M, Dong F, Li M, Xu Y, Song X*, Hu S*. Metagenomic analysis reveals gut bacterial signatures for diagnosis and treatment outcome prediction in bipolar depression. *Psychiatry Res*. 2022 Jan; 307:114326.

64. Guo L, Qi Y, Tan H, Dai D, Balasar R, Sluiter A, Heerikhuizen J, Hu S, Swaab D, Bao A*. Distinct oxytocin and corticotropin-releasing hormone system activities of bipolar disorder and major depressive disorder patients. *eBioMedicine*. 2022 Oct;84:104266.

65. Wu D, Jiang K-W, Zhang Z, Ba R, Zhang Y, Hsu Y, Sun Yi, Li H, Zhang Y-D*. Diffusion-Time-Dependent Diffusion MRI for Quantitative Microstructural Mapping of Prostate Cancer. *Radiology*. 2022 Jun;303(3):578-587.

66. Gao Y, Zhang X*. Intrinsic Temporal Performance of the RF Receive Coil in Magnetic Resonance Imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2022 Nov;41(11):3432-3444.

67. Shi W#, Xu H , Sun C , Sun J, Li Y, Xu X, Zheng T , Zhang Y , Wang G , Wu D*. AFFIRM: Affinity Fusion-based Framework for Iteratively Random Motion correction of multi-slice fetal brain MRI. *IEEE Transaction on Medical Imaging*. 2022 Sep 21;PP. doi: 10.1109/TMI.2022.3208277. Online ahead of print.

68. Hu J, Roe AW*. Functionally specific and sparse domain-based micro-networks in monkey V1 and V2. *Current Biology*. 2022 Jul 11;32(13):2797-2809.

双脑中心使命

脑科学旨在探索脑认知和意识的本质和规律，而人工智能致力于以机器为载体实现人类智能，脑科学和人工智能正在从不同方向上探索人类智慧的终极秘密，两者的发展正呈现交叉汇聚的趋势。双脑中心的成立，致力于促进脑科学和人工智能的快速发展和交叉创新。

创新2030计划

创新越来越呈现全球化、协同化、网络化格局，创新范式向着以生态系统为特征的创新3.0转型。未来以一流大学为中心的创新生态系统，将进一步促进知识大融通下的学科交叉会聚和跨领域创新，形成共生共享、协同联动的创新生态圈。浙江大学顺应全球科技创新趋势和国家创新战略需求，启动实施创新2030计划，将发挥多学科综合优势，按照一流导向、引领未来、会聚融合、体系开放、动态发展的原则，面向2030年构建未来创新蓝图、形成浙大创新方案，前瞻布局和重点发展一批会聚型学科领域及交叉研究方向。

学术顾问

白戈 高利霞 高志华 龚薇 马欢 马志国 童露莎 徐建 王跃明

投稿方式

邮 箱：jiejingfu@zju.edu.cn

座 机：0571-87073950

浙江大学脑与脑机融合前沿科学中心

座 机：0571-87071107

邮 箱：brains@zju.edu.cn

